

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

19.10.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年10月15日
Date of Application:

REC'D 09 DEC 2004

出願番号 特願2003-355716
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP2003-355716]

WIPO PCT

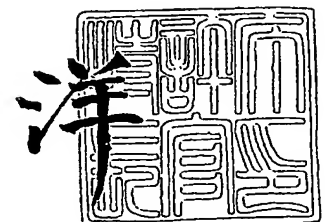
出願人 財団法人大阪産業振興機構
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年11月25日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川



【書類名】 特許願
【整理番号】 6632003JP
【提出日】 平成15年10月15日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C12N 15/00
【発明者】
 【住所又は居所】 兵庫県西宮市樋之池町 2 7 - 1 5 - 1 0 3
 【氏名】 山▲崎▼ 義光
【特許出願人】
 【識別番号】 801000061
 【氏名又は名称】 財団法人大阪産業振興機構
【代理人】
 【識別番号】 100065215
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 三枝 英二
 【電話番号】 06-6203-0941
【選任した代理人】
 【識別番号】 100076510
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 掛樋 悠路
【選任した代理人】
 【識別番号】 100086427
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 小原 健志
【選任した代理人】
 【識別番号】 100099988
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 斎藤 健治
【選任した代理人】
 【識別番号】 100105821
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 藤井 淳
【選任した代理人】
 【識別番号】 100099911
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 関 仁士
【選任した代理人】
 【識別番号】 100108084
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 中野 睦子
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 001616
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

表 1～9 のいずれかの表に記載する、負（抵抗性）の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有する、動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

【請求項 2】

表 10 記載の遺伝子多型群、表 11 記載の遺伝子多型群、表 12 記載の遺伝子多型群、表 13 記載の遺伝子多型群、表 14 記載の遺伝子多型群、表 15 記載の遺伝子多型群、表 16 記載の遺伝子多型群、表 17 記載の遺伝子多型群、及び表 18 記載の遺伝子多型群から選択される 1 つの遺伝子多型群の半数以上の遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものである、請求項 1 に記載の動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

【請求項 3】

さらに、表 1～9 のいずれかに記載する、正（感受性）の遺伝子多型またはそのセットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型またはそのセットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものである、請求項 1 または 2 に記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

【請求項 4】

表 19 記載の遺伝子多型群、表 20 記載の遺伝子多型群、表 21 記載の遺伝子多型群、表 22 記載の遺伝子多型群、表 23 記載の遺伝子多型群、表 24 記載の遺伝子多型群、表 25 記載の遺伝子多型群、表 26 記載の遺伝子多型群、及び表 27 記載の遺伝子多型群から選択される 1 つの遺伝子多型群の半数以上の遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものである、請求項 3 に記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

【請求項 5】

表 28 に記載する 99 個の遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものである、請求項 1 乃至 4 のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

【請求項 6】

被験試料から調製したプローブとハイブリダイズさせ、検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットと照合して、検出された遺伝子多型のセットについて動脈硬化性疾患に対する抵抗性を評価するために使用される、請求項 1 または 2 に記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

【請求項 7】

頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表 1～9 のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも 1 つのセットである請求項 6 に記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

【請求項 8】

被験試料から調製したプローブとハイブリダイズさせ、検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセット及び正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットと照合して、検出された遺伝子多型のセットについて動脈硬化性疾患に対する抵抗性及び感受性を評価するために使用される、請求項 3 乃至 5 のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

【請求項 9】

被験試料から調製したプローブとハイブリダイズさせ、検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセット及び正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットと照合して、検出された遺伝子多型のセットについて得られた負の関連性または正の関連性に対する偏度から、被験者について動脈硬化性疾患に対する危険度の高低を評価するために使用される、請求項 3 乃至 5 のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

【請求項 10】

頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表 1～9 のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも 1 つのセットで

あり、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットが、表1～9のいずれかに記載される正の遺伝子多型またはそのセットの群から選択される少なくとも1つのセットである、請求項8または9に記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

【請求項11】

頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも少なくとも0.2mm厚い場合を動脈硬化性疾患例、それ以外を非動脈硬化性疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型セットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それぞれが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が30%以上及び一致しない割合が30%以下となる結果が得られるようなものである動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

【請求項12】

(b) 被験試料について検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットと照合する工程、
を有する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【請求項13】

(b') 被験試料について検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセット、並びに頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットと照合する工程、及び

(c) (b')の結果から、検出した遺伝子多型のセットについて、負の関連性と正の関連性とを対比してその偏度を算出する工程

を有する請求項12に記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【請求項14】

更に、(d) 得られた偏度から動脈硬化性疾患危険度を評価する工程を有する請求項13に記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【請求項15】

遺伝子多型のセットに固有の動脈硬化危険度に基づいて、被験試料の遺伝子多型の組合せから、被験者について動脈硬化性疾患罹患の危険度を決定する工程を有する、請求項12乃至14のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【請求項16】

頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表1～9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットである請求項12乃至15のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【請求項17】

頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表1～9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットであり、且つ頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットが、表1～9のいずれかに記載される正の遺伝子多型又はそのセットの群から選択される少なくとも1つの遺伝子多型又はそのセットである請求項13乃至15のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【請求項18】

工程(b)または(b')に先立ち、(a) 被験試料において遺伝子多型を検出する工程を有する請求項12乃至17のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【請求項19】

検出工程(a)が、表28に記載する99個の遺伝子多型から選ばれる2または3以上の遺伝子多型を対象とした検出工程である請求項18に記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【請求項20】

検出工程 (a) が、表 10～18 から選択されるいずれかの表に記載される遺伝子多型の存在を検出する工程を有するものである請求項 18 または 19 に記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【請求項 21】

検出工程 (a) が、表 10 及び表 19 記載の遺伝子多型、表 11 及び表 20 記載の遺伝子多型、表 12 及び表 21 記載の遺伝子多型、表 13 及び表 22 記載の遺伝子多型、表 14 及び表 23 記載の遺伝子多型、表 15 及び表 24 記載の遺伝子多型、表 16 及び表 25 記載の遺伝子多型、表 17 及び表 26 記載の遺伝子多型、または、表 18 及び表 27 記載の遺伝子多型の存在を検出する工程である請求項 18 または 19 に記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【請求項 22】

検出工程 (a) が、請求項 1～11 のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ上で、被験試料から調製したプローブとアレイ上の遺伝子多型検出用プローブとをハイブリダイズさせて遺伝子多型を検出する工程である請求項 18 乃至 21 のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【請求項 23】

頸動脈内中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内中膜複合体肥厚度平均よりも少なくとも 0.2 mm 厚い場合を動脈硬化疾患例、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それぞれが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が 30% 以上及び一致しない割合が 30% 以下となる結果が得られるようなものである、請求項 13 乃至 22 のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【請求項 24】

動脈硬化疾患例および非動脈硬化疾患例の集団が、いずれも糖尿病であって、心筋梗塞病歴がない疾患例の集団である請求項 23 に記載する動脈硬化性疾患危険度判定方法。

【請求項 25】

検出した遺伝子多型が、2 または 3 の遺伝子多型のセットを有するものである請求項 12 乃至 24 のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定方法。

【請求項 26】

環境因子に固有の動脈硬化危険度に基づき、被験対象の該環境因子の情報から該環境因子による動脈硬化危険度を決定する危険度決定工程をさらに含む、請求項 12 乃至 25 のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定方法。

【請求項 27】

頸動脈内中膜複合体肥厚度に固有の動脈硬化危険度に基づき、被験対象の該頸動脈内中膜複合体肥厚度から頸動脈内中膜複合体肥厚度による動脈硬化危険度を決定する危険度決定工程をさらに含む請求項 12 乃至 26 のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定方法。

【請求項 28】

(1) 被験試料において検出された遺伝子多型を、頸動脈内中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットと照合する工程、

(2) (1) の結果に基づき、被験試料における動脈硬化性疾患抵抗性因子を顕在化させる工程、

を有する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

【請求項 29】

顕在化工程 (2) が、被験試料において検出された遺伝子多型又はそのセットが、頸動脈内中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットのいずれかに該当するか否かで表される請求項 28 に記載する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

【請求項 30】

被験試料において検出された遺伝子多型が、表 10～18 から選択されるいずれか 1 つの表に記載される遺伝子多型の 2 以上を含むものである請求項 28 または 29 に記載する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

【請求項 31】

頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表 1～9 のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも 1 つのセットである請求項 28 乃至 30 のいずれかに記載する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

【請求項 32】

工程 (1) に先立ち、(0) 被験試料において遺伝子多型を検出する工程を有する、請求項 28 乃至 31 のいずれかに記載する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

【請求項 33】

検出工程 (0) が、表 28 に記載する 99 個の遺伝子多型から選ばれる少なくとも 2 の遺伝子多型を対象とした検出工程である、請求項 32 に記載する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

【請求項 34】

検出工程 (0) が、表 10～18 から選択されるいずれかの表に記載される遺伝子多型の存在を検出する工程を有するものである、請求項 32 または 33 に記載する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

【請求項 35】

検出工程 (0) が、請求項 1～11 のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ上で、被験試料から調製したプローブとアレイ上の遺伝子多型検出用プローブとをハイブリダイズさせて遺伝子多型を検出する工程である請求項 32 乃至 34 のいずれかに記載する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

【請求項 36】

被験試料が、糖尿病であって心筋梗塞病歴がない被験者の生体試料である、請求項 28 乃至 35 のいずれかに記載する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

【請求項 37】

(1') 被験試料について検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセット、並びに頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットと照合する工程、及び

(2') (1') の結果に基づき、被験試料における動脈硬化性疾患抵抗性因子または感受性因子を顕在化させる工程、
を有する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

【請求項 38】

さらに、(3) 被験試料について顕在化された動脈硬化性疾患抵抗性因子と感受性因子との偏度を算出する工程
を有する、請求項 37 に記載する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

【請求項 39】

頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表 1～9 のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも 1 つのセットであり、且つ頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットが、表 1～9 のいずれかに記載される正の遺伝子多型又はそのセットの群から選択される少なくとも 1 つの遺伝子多型又はそのセットである請求項 37 または 38 に記載する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

【請求項 40】

工程 (1') に先立ち、(0') 被験試料において遺伝子多型を検出する工程を有する、請求項 37 乃至 39 のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

【請求項 41】

検出工程 (0') が、表 28 に記載する 99 個の遺伝子多型から選ばれる少なくとも 3 の

遺伝子多型を対象とした検出工程である、請求項 40 に記載する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

【請求項 42】

検出工程 (0') が、表 10 及び表 19 記載の遺伝子多型、表 11 及び表 20 記載の遺伝子多型、表 12 及び表 21 記載の遺伝子多型、表 13 及び表 22 記載の遺伝子多型、表 14 及び表 23 記載の遺伝子多型、表 15 及び表 24 記載の遺伝子多型、表 16 及び表 25 記載の遺伝子多型、表 17 及び表 26 記載の遺伝子多型、または、表 18 及び表 27 記載の遺伝子多型の存在を検出する工程である、請求項 40 または 41 に記載する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

【請求項 43】

検出工程 (0') が、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ上で、検体試料から調製したプローブとアレイ上の遺伝子多型検出用プローブとをハイブリダイズさせて遺伝子多型を検出する工程である請求項 40 乃至 42 のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

【請求項 44】

被験試料が、糖尿病であって心筋梗塞病歴がない被験者の生体試料である、請求項 37 乃至 43 のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

【請求項 45】

頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも少なくとも 0.2 mm 厚い場合を動脈硬化疾患例、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型またはそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例がそれぞれ動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が 30% 以上及び一致しない割合が 30% 以下となる結果が得られる、請求項 37 乃至 44 のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

【請求項 46】

表 1 ~ 9 のいずれかに記載する、負 (抵抗性) の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を含む動脈硬化性疾患抵抗性の遺伝子多型検出用遺伝子マーカー。

【請求項 47】

表 1 ~ 9 のいずれかに記載する、負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型、及び正の遺伝子多型またはそのセットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型またはそのセットを構成する遺伝子多型を含む動脈硬化性疾患抵抗性遺伝子多型又は感受性遺伝子多型検出用遺伝子マーカー。

【請求項 48】

表 1 ~ 9 のいずれかに記載する、負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を特異的に増幅し得るプライマー対あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブを含む、動脈硬化性疾患抵抗性遺伝子多型分析用キット。

【請求項 49】

表 1 ~ 9 のいずれかに記載する、負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子並びに正の遺伝子多型又はそのセットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型又はそのセットを構成する遺伝子をそれぞれ特異的に増幅し得るプライマー対あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブを含む、動脈硬化性疾患抵抗性遺伝子多型または感受性遺伝子多型分析用キット。

【請求項 50】

頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも 0.2 mm 以上厚い場合を動脈硬化疾患例と定義し、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、か

つ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例がそれぞれ動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が30%以上及び一致しない割合が30%以下となる結果が得られるようなものである請求項49に記載の遺伝子多型分析用キット。

【請求項51】

コンピューターを利用した動脈硬化性疾患危険度判定装置であって、複数の遺伝子多型又はそのセットが、遺伝子多型又はそのセットと頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との正及び負の関連性に基づいて、それぞれ動脈硬化性疾患感受性及び動脈硬化性疾患抵抗性として一覧化された動脈硬化性疾患危険度データテーブルと、

入力された、被験試料の遺伝子多型又はそのセットと、前記動脈硬化性疾患危険度データテーブルにおける複数の遺伝子多型又はそのセットとを照合し、一致する遺伝子多型又はそのセットがある場合に、該遺伝子多型又はそのセットについて各々動脈硬化性疾患感受性及び動脈硬化性疾患抵抗性の別を検出する1又は複数の検出手段、及び
検出された動脈硬化感受性及び動脈硬化抵抗性の別に基づいて、被験試料の遺伝子多型の組合せについて動脈硬化性疾患感受性または動脈硬化性疾患抵抗性に対する偏度を計算する手段

を有することを特徴とする動脈硬化性疾患危険度判定装置。

【請求項52】

複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化性疾患感受性及び動脈硬化性疾患抵抗性が対応して一覧化された動脈硬化性疾患危険度データテーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化性疾患感受性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲をこえる頻度のオッズ比を対応させたものである請求項51に記載の動脈硬化性疾患危険度判定装置。

【請求項53】

複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化性疾患感受性及び動脈硬化性疾患抵抗性が対応して一覧化された動脈硬化性疾患危険度データテーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化性疾患感受性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加を対応させたものである請求項51に記載の動脈硬化性疾患危険度判定装置。

【請求項54】

頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲をこえる頻度のオッズ比が一定以上である遺伝子多型又はそのセット、および、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の平均値に有意差がある遺伝子多型又はそのセット、の少なくともいずれかである、請求項51乃至53のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定装置。

【請求項55】

複数の遺伝子多型のセットと動脈硬化性疾患抵抗性及び動脈硬化性疾患感受性が対応して一覧化された動脈硬化性疾患危険度データテーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化性疾患抵抗性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲以下の頻度のオッズ比を対応させたものである請求項51に記載の動脈硬化性疾患危険度判定装置。

【請求項56】

複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化抵抗性及び動脈硬化感受性が対応して一覧化された動脈硬化危険度データテーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化性疾患抵抗性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加抑制を対応させたものである請求項51に記載の動脈硬化性疾患危険度判定装置。

【請求項57】

環境因子の有無または数値と、動脈硬化性疾患感受性及び動脈硬化性疾患抵抗性とがそれぞれ対応して一覧化された動脈硬化危険度データテーブルと、

入力された、被験対象の環境因子の有無または数値と、前記動脈硬化危険度データテーブルにおける環境因子の有無または数値とを照合し、該環境因子の有無または数値に対応する動脈硬化感受性及び動脈硬化抵抗性から、該動脈硬化危険度を検出する検出手段とをさらに有する請求項 51 乃至 56 のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定装置。

【請求項 58】

頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と、動脈硬化性疾患感受性及び動脈硬化性疾患抵抗性とがそれぞれ対応して一覧化された動脈硬化危険度データテーブルと、

入力された、被験者の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と、前記動脈硬化危険度データテーブルにおける頸動脈内膜中膜複合体肥厚度とを照合し、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度に対応する動脈硬化感受性及び動脈硬化抵抗性から、該動脈硬化危険度を検出する検出手段とをさらに有する請求項 51 乃至 57 のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定装置。

【請求項 59】

被験者の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度を測定して、前記頸動脈内膜中膜複合体肥厚度を前記コンピューターに供給する血管膜圧測定手段を含む請求項 58 に記載の動脈硬化性疾患危険度判定装置。

【請求項 60】

複数の遺伝子多型又はそのセットが、遺伝子多型又はそのセットと頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との正及び負の関連性に基づいて、それぞれ動脈硬化感受性及び動脈硬化抵抗性として一覧化された動脈硬化危険度データテーブルをコンピューターに記憶させ、

該コンピューターを、入力された、被験試料の遺伝子多型又はそのセットと、前記動脈硬化危険度データテーブルにおける複数の遺伝子多型又はそのセットとを照合し、一致する遺伝子多型又はそのセットがある場合に、該遺伝子多型又はそのセットについて各々動脈硬化感受性及び動脈硬化抵抗性の別を検出する検出手段として機能させることを特徴とする動脈硬化性疾患危険度判定プログラム。

【請求項 61】

複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化感受性とが対応して一覧化された動脈硬化危険度データテーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化感受性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲をこえる頻度のオッズ比を対応させたものである請求項 60 に記載の動脈硬化性疾患危険度判定プログラム。

【請求項 62】

複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化感受性とが対応して一覧化された動脈硬化危険度データテーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に有意な正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化感受性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加を対応させたものである請求項 60 に記載の動脈硬化性疾患危険度判定プログラム。

【請求項 63】

頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に有意な正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲をこえる頻度のオッズ比が一定以上である遺伝子多型又はそのセット、および、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の平均値に有意差がある遺伝子多型又はそのセットの、少なくともいずれかである、請求項 60 乃至 62 のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定プログラム。

【請求項 64】

複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化抵抗性とが対応して一覧化された動脈硬化危険度データテーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化抵抗性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲以下の頻度のオッズ比を対応させたものである請求項 60 に記載の動脈硬化性疾患危険度判定プログラム。

【請求項 65】

複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化抵抗性とが対応して一覧化された動脈硬化危険度データテーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化抵抗性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加抑制を対応させたものである請求項 60 に記載の動脈硬化性疾患危険度判定プログラム。

【請求項 66】

頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも 0.2 mm 以上厚い場合を動脈硬化疾患例と定義し、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例がそれぞれ動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が 30% 以上及び一致しない割合が 30% 以下となる請求項 60 乃至 65 のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定プログラム。

【書類名】明細書

【発明の名称】動脈硬化性疾患危険度判定方法及び判定用アレイ

【技術分野】

【0001】

本発明は、動脈硬化性疾患危険度の判定に主に関する。より詳しくは動脈硬化の予防、治療および診断に利用できる、動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ、動脈硬化性疾患危険度判定方法、動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法、動脈硬化性疾患危険度顕在化方法、動脈硬化性疾患抵抗性遺伝子多型セット及び感受性遺伝子多型セット検出用遺伝子マーカー、動脈硬化性疾患性疾患抵抗性電子多型セット及び感受性遺伝子多型セットを検出するための分析キット、動脈硬化性疾患危険度判定装置および動脈硬化性疾患危険度判定プログラム等に関する。

【背景技術】

【0002】

動脈硬化性疾患（虚血性心疾患）の発症には、高血圧、糖尿病、高脂血症、肥満、喫煙などの環境要件が、危険因子として関係することが知られているが、家族歴もまた、危険因子の一つである。近年の分子生物学的手法の発展により、動脈硬化に係る遺伝子上に存在する種々の遺伝子多型が明らかになっており、疾病への関与が研究されている。

【0003】

このような疾病に関与する遺伝子多型を因子として、被験対象の遺伝子多型の遺伝子型等の情報に基づき、疾病になりやすさや、進行しやすさ等のいわゆる動脈硬化性疾患危険度が判定できれば、危険度の高い被験対象は、早期に日常から疾病の予防に心がけることができるし、発症後の進行度なども予測することができる。また、よりきめ細かい診断および治療に役立てることができる。

【0004】

しかし、動脈硬化疾患においてこれまで報告されてきたSNPを含む遺伝子多型の臨床関連研究においては、単一の遺伝子多型を調べて、該遺伝子多型について一の遺伝子型の集団と、他の遺伝子型の集団とにおいて、それぞれ、心筋梗塞患者と健常者との割合を調べることにより、心筋梗塞になりやすさのオッズ比を算出している（非特許文献1参照）。このような調査方法では、ほとんどの多型は有意差がなく、遺伝子多型から疾病のなりやすさや、進行しやすさ等の危険度を予測することはできなかった。

【0005】

ましてや、検査を受ければそのうちの多くのヒトについて高い確率で危険度を予測することができるような方法は全く存在しなかった。

【非特許文献1】Yamada Y, Izawa H, Ichihara S, Takatsu F, Ishihara H, Hirayama H, Sone T, Tanaka M, Yokota M. Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes. N. Engl. J. Med. 2002; 347(24): 1916-23

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、従来における動脈硬化性疾患の危険度の判定に関する問題を解決し、以下の目的を達成することを課題とする。

すなわち、動脈硬化性疾患の発症しやすさや、進行しやすさ等を正確に判定でき、動脈硬化の予防および治療に利用できる、動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ、動脈硬化性疾患危険度判定方法、動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法、動脈硬化性疾患危険度顕在化方法、動脈硬化性疾患抵抗性遺伝子多型セット及び感受性遺伝子多型セット検出用遺伝子マーカー、動脈硬化性疾患性疾患抵抗性電子多型セット及び感受性遺伝子多型セットを検出するための分析キット、動脈硬化性疾患危険度判定装置および動脈硬化性疾患危険度判定プログラム等を提供することを主な目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、多数の遺伝子多型について、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との関係を定量的に解析し、これと、複数の該遺伝子多型のセットとの関係を検討した場合に、前記頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と遺伝子多型のセットとの間に負の関連性（抵抗性）が見出されるとの知見を得た。更に、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に正の関連性（感受性）を有する遺伝子多型またはそのセットと、前記負の関連性（抵抗性）を有する遺伝子多型セットを組合せて動脈硬化性疾患との関連を検討した場合には、動脈硬化性疾患危険度が高精度で判定できることを見出した。

【0008】

本発明は、本発明者らの前記知見に基づくものであり、前記課題を解決するための手段は以下のとおりである。

1. 表1～9のいずれかの表に記載する、負（抵抗性）の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有する、動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

【0009】

2. 表10記載の遺伝子多型群、表11記載の遺伝子多型群、表12記載の遺伝子多型群、表13記載の遺伝子多型群、表14記載の遺伝子多型群、表15記載の遺伝子多型群、表16記載の遺伝子多型群、表17記載の遺伝子多型群、及び表18記載の遺伝子多型群から選択される1つの遺伝子多型群の半数以上の遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものである、項1に記載の動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

【0010】

3. さらに、表1～9のいずれかに記載する、正（感受性）の遺伝子多型またはそのセットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型またはそのセットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものである、項1または2に記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

【0011】

4. 表19記載の遺伝子多型群、表20記載の遺伝子多型群、表21記載の遺伝子多型群、表22記載の遺伝子多型群、表23記載の遺伝子多型群、表24記載の遺伝子多型群、表25記載の遺伝子多型群、表26記載の遺伝子多型群、及び表27記載の遺伝子多型群から選択される1つの遺伝子多型群の半数以上の遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものである、項3に記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

【0012】

5. 表28に記載する99個の遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものである、項1乃至4のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

【0013】

6. 被験試料から調製したプローブとハイブリダイズさせ、検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットと照合して、検出された遺伝子多型のセットについて動脈硬化性疾患に対する抵抗性を評価するために使用される、項1または2に記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

【0014】

7. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表1～9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットである項6に記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

【0015】

8. 被験試料から調製したプローブとハイブリダイズさせ、検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセット及び正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットと照合して、検出された遺伝子多型のセットについて動脈硬化性疾患に対する抵抗性及び感受性を評価するために使用される、項3乃至5のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

【0016】

9. 被験試料から調製したプローブとハイブリダイズさせ、検出された遺伝子多型を、頸動脈内中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセット及び正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットと照合して、検出された遺伝子多型のセットについて得られた負の関連性または正の関連性に対する偏度から、被験者について動脈硬化性疾患に対する危険度の高低を評価するために使用される、項3乃至5のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

【0017】

10. 頸動脈内中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表1～9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットであり、頸動脈内中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットが、表1～9のいずれかに記載される正の遺伝子多型またはそのセットの群から選択される少なくとも1つのセットである、項8または9に記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

【0018】

11. 頸動脈内中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内中膜複合体肥厚度平均よりも少なくとも0.2mm厚い場合を動脈硬化性疾患例、それ以外を非動脈硬化性疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、頸動脈内中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセット（負の遺伝子多型又はそのセット）が、頸動脈内中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセット（正の遺伝子多型又はそのセット）より多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型セットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それぞれが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が30%以上及び一致しない割合が30%以下となる結果が得られるようなものである動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

【0019】

11'. 頸動脈内中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内中膜複合体肥厚度平均よりも少なくとも0.2mm厚い場合を動脈硬化性疾患例、それ以外を非動脈硬化性疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型のセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型セットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それぞれが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が30%以上及び一致しない割合が30%以下となる結果が得られるようなものである、項3乃至5に記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

【0020】

11''. 頸動脈内中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内中膜複合体肥厚度平均よりも少なくとも0.2mm厚い場合を動脈硬化性疾患例、それ以外を非動脈硬化性疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型のセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型セットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それぞれが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が30%以上及び一致しない割合が30%以下となる結果が得られるようなものである項8乃至10に記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

【0021】

12. (b) 被験試料について検出された遺伝子多型を、頸動脈内中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットと照合する工程、
を有する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【0022】

13. (b') 被験試料について検出された遺伝子多型を、頸動脈内中膜複合体肥厚度

と負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセット、並びに頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットと照合する工程、及び

(c) (b') の結果から、検出した遺伝子多型のセットについて、負の関連性と正の関連性とを対比してその偏度を算出する工程

を有する項 12 に記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【0023】

14. 更に、(d) 得られた偏度から動脈硬化性疾患危険度を評価する工程を有する項 13 に記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【0024】

15. 遺伝子多型のセットに固有の動脈硬化危険度に基づいて、被験試料の遺伝子多型の組合せから、被験者について動脈硬化性疾患罹患の危険度を決定する工程を有する、項 12 乃至 14 のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【0025】

16. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表 1～9 のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも 1 つのセットである項 12 乃至 15 のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【0026】

17. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表 1～9 のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも 1 つのセットであり、且つ頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットが、表 1～9 のいずれかに記載される正の遺伝子多型又はそのセットの群から選択される少なくとも 1 つの遺伝子多型又はそのセットである項 13 乃至 15 のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【0027】

18. 工程 (b) または (b') に先立ち、(a) 被験試料において遺伝子多型を検出する工程を有する項 12 乃至 17 のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【0028】

19. 検出工程 (a) が、表 28 に記載する 99 個の遺伝子多型から選ばれる 2 または 3 以上の遺伝子多型を対象とした検出工程である項 18 に記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【0029】

20. 検出工程 (a) が、表 10～18 から選択されるいずれかの表に記載される遺伝子多型の存在を検出する工程を有するものである項 18 または 19 に記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【0030】

21. 検出工程 (a) が、表 10 及び表 19 記載の遺伝子多型、表 11 及び表 20 記載の遺伝子多型、表 12 及び表 21 記載の遺伝子多型、表 13 及び表 22 記載の遺伝子多型、表 14 及び表 23 記載の遺伝子多型、表 15 及び表 24 記載の遺伝子多型、表 16 及び表 25 記載の遺伝子多型、表 17 及び表 26 記載の遺伝子多型、または、表 18 及び表 27 記載の遺伝子多型の存在を検出する工程である項 18 または 19 に記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【0031】

22. 検出工程 (a) が、項 1～11 のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ上で、被験試料から調製したプローブとアレイ上の遺伝子多型検出用プローブとをハイブリダイズさせて遺伝子多型を検出する工程である項 18 乃至 21 のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【0032】

23. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも少なくとも 0.2 mm 厚い場合を動脈硬化疾患例、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型

又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それぞれが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が30%以上及び一致しない割合が30%以下となる結果が得られるようなものである、項13乃至22のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【0033】

24. 動脈硬化疾患例および非動脈硬化疾患例の集団が、いずれも糖尿病であって、心筋梗塞病歴がない疾患例の集団である項23に記載する動脈硬化性疾患危険度判定方法。

【0034】

25. 検出した遺伝子多型が、2または3の遺伝子多型のセットを有するものである項12乃至24のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定方法。

【0035】

26. 環境因子に固有の動脈硬化危険度に基づき、被験対象の該環境因子の情報から該環境因子による動脈硬化危険度を決定する危険度決定工程をさらに含む、項12乃至25のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定方法。

【0036】

27. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度に固有の動脈硬化危険度に基づき、被験対象の該頸動脈内膜中膜複合体肥厚度から頸動脈内膜中膜複合体肥厚度による動脈硬化危険度を決定する危険度決定工程をさらに含む項12乃至26のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定方法。

【0037】

12'. (b) 被験試料について検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットと照合する工程、
を有する動脈硬化性疾患危険度の検出方法。

【0038】

13'. (b') 被験試料について検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセット、並びに頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットと照合する工程、及び
(c) (b')の結果から、検出した遺伝子多型のセットについて、負の関連性と正の関連性とを対比してその偏度を算出する工程
を有する項12'に記載する動脈硬化性疾患危険度の検出方法。

【0039】

14'. 更に、(d)得られた偏度から動脈硬化性疾患危険度を評価する工程を有する項13'に記載する動脈硬化性疾患危険度の検出方法。

【0040】

15'. 遺伝子多型のセットに固有の動脈硬化危険度に基づいて、被験試料の遺伝子多型の組合せから、被験者について動脈硬化性疾患罹患の危険度を決定する工程を有する、項12'乃至14'のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の検出方法。

【0041】

16'. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表1~9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットである項12'乃至15'のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の検出方法。

【0042】

17'. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表1~9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットであり、且つ頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットが、表1~9のいずれかに記載される正の遺伝子多型又はそのセットの群から選択される少なくとも1つの遺伝子多型又はそのセットである項13'乃至15'のいずれ

かに記載する動脈硬化性疾患危険度の検出方法。

【0043】

18'. 工程 (b) または (b') に先立ち、(a) 被験試料において遺伝子多型を検出する工程を有する項 12' 乃至 17' のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の検出方法。

【0044】

19'. 検出工程 (a) が、表 28 に記載する 99 個の遺伝子多型から選ばれる 2 または 3 以上の遺伝子多型を対象とした検出工程である項 18' に記載する動脈硬化性疾患危険度の検出方法。

【0045】

20'. 検出工程 (a) が、表 10 ~ 18 から選択されるいずれかの表に記載される遺伝子多型の存在を検出する工程を有するものである項 18' または 19' に記載する動脈硬化性疾患危険度の検出方法。

【0046】

21'. 検出工程 (a) が、表 10 及び表 19 記載の遺伝子多型、表 11 及び表 20 記載の遺伝子多型、表 12 及び表 21 記載の遺伝子多型、表 13 及び表 22 記載の遺伝子多型、表 14 及び表 23 記載の遺伝子多型、表 15 及び表 24 記載の遺伝子多型、表 16 及び表 25 記載の遺伝子多型、表 17 及び表 26 記載の遺伝子多型、または、表 18 及び表 27 記載の遺伝子多型の存在を検出する工程である項 18' または 19' に記載する動脈硬化性疾患危険度の検出方法。

【0047】

22'. 検出工程 (a) が、項 1 ~ 11 のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度検出用アレイ上で、被験試料から調製したプローブとアレイ上の遺伝子多型検出用プローブとをハイブリダイズさせて遺伝子多型を検出する工程である項 18' 乃至 21' のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の検出方法。

【0048】

23'. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも少なくとも 0.2 mm 厚い場合を動脈硬化疾患例、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それぞれが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が 30% 以上及び一致しない割合が 30% 以下となる結果が得られるようなものである、項 13' 乃至 22' のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の検出方法。

【0049】

24'. 動脈硬化疾患例および非動脈硬化疾患例の集団が、いずれも糖尿病であって、心筋梗塞病歴がない疾患例の集団である項 23' に記載する動脈硬化性疾患危険度検出方法。

【0050】

25'. 検出した遺伝子多型が、2 または 3 の遺伝子多型のセットを有するものである項 12' 乃至 24' のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度検出方法。

【0051】

26'. 環境因子に固有の動脈硬化危険度に基づき、被験対象の該環境因子の情報から該環境因子による動脈硬化危険度を決定する危険度決定工程をさらに含む、項 12' 乃至 25' のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度検出方法。

【0052】

27'. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度に固有の動脈硬化危険度に基づき、被験対象の該頸動脈内膜中膜複合体肥厚度から頸動脈内膜中膜複合体肥厚度による動脈硬化危険度を決定する危険度決定工程をさらに含む項 12' 乃至 26' のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度検出方法。

陰度検出方法。

【0053】

12''. (b) 被験試料について検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットと照合する工程、を有する動脈硬化性疾患危険度の測定方法。

【0054】

13''. (b') 被験試料について検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセット、並びに頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットと照合する工程、及び (c) (b') の結果から、検出した遺伝子多型のセットについて、負の関連性と正の関連性とを対比してその偏度を算出する工程を有する項12''に記載する動脈硬化性疾患危険度の測定方法。

【0055】

14''. 更に、(d) 得られた偏度から動脈硬化性疾患危険度を評価する工程を有する項13''に記載する動脈硬化性疾患危険度の測定方法。

【0056】

15''. 遺伝子多型のセットに固有の動脈硬化危険度に基づいて、被験試料の遺伝子多型の組合せから、被験者について動脈硬化性疾患罹患の危険度を決定する工程を有する、項12''乃至14''のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の測定方法。

【0057】

16''. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表1~9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットである項12''乃至15''のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の測定方法。

【0058】

17''. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表1~9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットであり、且つ頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットが、表1~9のいずれかに記載される正の遺伝子多型又はそのセットの群から選択される少なくとも1つの遺伝子多型又はそのセットである項13''乃至15''のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の測定方法。

【0059】

18''. 工程(b)または(b')に先立ち、(a) 被験試料において遺伝子多型を検出する工程を有する項12''乃至17''のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の測定方法。

【0060】

19''. 検出工程(a)が、表28に記載する99個の遺伝子多型から選ばれる2または3以上の遺伝子多型を対象とした検出工程である項18''に記載する動脈硬化性疾患危険度の測定方法。

【0061】

20''. 検出工程(a)が、表10~18から選択されるいずれかの表に記載される遺伝子多型の存在を検出する工程を有するものである項18''または19''に記載する動脈硬化性疾患危険度の測定方法。

【0062】

21''. 検出工程(a)が、表10及び表19記載の遺伝子多型、表11及び表20記載の遺伝子多型、表12及び表21記載の遺伝子多型、表13及び表22記載の遺伝子多型、表14及び表23記載の遺伝子多型、表15及び表24記載の遺伝子多型、表16及び表25記載の遺伝子多型、表17及び表26記載の遺伝子多型、または、表18及び表27記載の遺伝子多型の存在を検出する工程である項18''または19''に記載する動脈硬化性疾患危険度の測定方法。

【0063】

22''. 検出工程(a)が、項1~11のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度測定用アレイ上で、被験試料から調製したプローブとアレイ上の遺伝子多型検出用プローブとをハイブリダイズさせて遺伝子多型を検出する工程である項18''乃至21''のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の測定方法。

【0064】

23''. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも少なくとも0.2mm厚い場合を動脈硬化疾患例、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それぞれが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が30%以上及び一致しない割合が30%以下となる結果が得られるようなものである、項13''乃至22''のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の測定方法。

【0065】

24''. 動脈硬化疾患例および非動脈硬化疾患例の集団が、いずれも糖尿病であって、心筋梗塞病歴がない疾患例の集団である項23''に記載する動脈硬化性疾患危険度測定方法。

【0066】

25''. 検出した遺伝子多型が、2または3の遺伝子多型のセットを有するものである項12''乃至24''のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度測定方法。

26''. 環境因子に固有の動脈硬化危険度に基づき、被験対象の該環境因子の情報から該環境因子による動脈硬化危険度を決定する危険度決定工程をさらに含む、項12''乃至25''のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度測定方法。

【0067】

27''. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度に固有の動脈硬化危険度に基づき、被験対象の該頸動脈内膜中膜複合体肥厚度から頸動脈内膜中膜複合体肥厚度による動脈硬化危険度を決定する危険度決定工程をさらに含む項12''乃至26''のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度測定方法。

【0068】

28. (1) 被験試料において検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットと照合する工程、

(2) (1)の結果に基づき、被験試料における動脈硬化性疾患抵抗性因子を顕在化させる工程、

を有する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

【0069】

29. 顕在化工程(2)が、被験試料において検出された遺伝子多型又はそのセットが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットのいずれかに該当するか否かで表される項28に記載する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

【0070】

30. 被験試料において検出された遺伝子多型が、表10~18から選択されるいずれか1つの表に記載される遺伝子多型の2以上を含むものである項28または29に記載する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

【0071】

31. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表1~9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットである項28乃至30のいずれかに記載する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

【0072】

32. 工程(1)に先立ち、(0)被験試料において遺伝子多型を検出する工程を有する

、項 28 乃至 31 のいずれかに記載する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

33. 検出工程 (0) が、表 28 に記載する 99 個の遺伝子多型から選ばれる少なくとも 2 の遺伝子多型を対象とした検出工程である、項 32 に記載する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

【0073】

34. 検出工程 (0) が、表 10～18 から選択されるいずれかの表に記載される遺伝子多型の存在を検出する工程を有するものである、項 32 または 33 に記載する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

【0074】

35. 検出工程 (0) が、項 1～11 のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ上で、被験試料から調製したプローブとアレイ上の遺伝子多型検出用プローブとをハイブリダイズさせて遺伝子多型を検出する工程である項 32 乃至 34 のいずれかに記載する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

【0075】

36. 被験試料が、糖尿病であって心筋梗塞病歴がない被験者の生体試料である、項 28 乃至 35 のいずれかに記載する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

【0076】

37. (1') 被験試料について検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセット、並びに頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットと照合する工程、及び

(2') (1') の結果に基づき、被験試料における動脈硬化性疾患抵抗性因子または感受性因子を顕在化させる工程、
を有する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

【0077】

38. さらに、(3) 被験試料について顕在化された動脈硬化性疾患抵抗性因子と感受性因子との偏度を算出する工程
を有する、項 37 に記載する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

【0078】

39. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表 1～9 のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも 1 つのセットであり、且つ頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットが、表 1～9 のいずれかに記載される正の遺伝子多型又はそのセットの群から選択される少なくとも 1 つの遺伝子多型又はそのセットである項 37 または 38 に記載する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

【0079】

40. 工程 (1') に先立ち、(0') 被験試料において遺伝子多型を検出する工程を有する、項 37 乃至 39 のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

【0080】

41. 検出工程 (0') が、表 28 に記載する 99 個の遺伝子多型から選ばれる少なくとも 3 の遺伝子多型を対象とした検出工程である、項 40 に記載する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

【0081】

42. 検出工程 (0') が、表 10 及び表 19 記載の遺伝子多型、表 11 及び表 20 記載の遺伝子多型、表 12 及び表 21 記載の遺伝子多型、表 13 及び表 22 記載の遺伝子多型、表 14 及び表 23 記載の遺伝子多型、表 15 及び表 24 記載の遺伝子多型、表 16 及び表 25 記載の遺伝子多型、表 17 及び表 26 記載の遺伝子多型、または、表 18 及び表 27 記載の遺伝子多型の存在を検出する工程である、項 40 または 41 に記載する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

【0082】

43. 検出工程 (0') が、項 1～11 のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度判定

用アレイ上で、検体試料から調製したプローブとアレイ上の遺伝子多型検出用プローブとをハイブリダイズさせて遺伝子多型を検出する工程である項 40 乃至 42 のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

【0083】

44. 被験試料が、糖尿病であって心筋梗塞病歴がない被験者の生体試料である、項 37 乃至 43 のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

【0084】

45. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも少なくとも 0.2 mm 厚い場合を動脈硬化疾患例、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型またはそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例がそれぞれ動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が 30% 以上及び一致しない割合が 30% 以下となる結果が得られる、項 37 乃至 44 のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

【0085】

46. 表 1～9 のいずれかに記載する、負（抵抗性）の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を含む動脈硬化性疾患抵抗性の遺伝子多型検出用遺伝子マーカー。

【0086】

47. 表 1～9 のいずれかに記載する、負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型、及び正の遺伝子多型またはそのセットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型またはそのセットを構成する遺伝子多型を含む動脈硬化性疾患抵抗性遺伝子多型又は感受性遺伝子多型検出用遺伝子マーカー。

【0087】

48. 表 1～9 のいずれかに記載する、負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を特異的に増幅し得るプライマー対あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブを含む、動脈硬化性疾患抵抗性遺伝子多型分析用キット。

【0088】

49. 表 1～9 のいずれかに記載する、負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子並びに正の遺伝子多型又はそのセットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型又はそのセットを構成する遺伝子をそれぞれ特異的に増幅し得るプライマー対あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブを含む、動脈硬化性疾患抵抗性遺伝子多型または感受性遺伝子多型分析用キット。

【0089】

50. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも 0.2 mm 以上厚い場合を動脈硬化疾患例と定義し、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例がそれぞれ動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が 30% 以上及び一致しない割合が 30% 以下となる結果が得られるようなものである、項 49 に記載の遺伝子多型分析用キット。

【0090】

51. コンピューターを利用した動脈硬化性疾患危険度判定装置であって、複数の遺伝子多型又はそのセットが、遺伝子多型又はそのセットと頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との正及び負の関連性に基づいて、それぞれ動脈硬化性疾患感受性及び動脈硬化性疾患抵抗性と

して一覧化された動脈硬化性疾患危険度データテーブルと、

入力された、被験試料の遺伝子多型又はそのセットと、前記動脈硬化性疾患危険度データテーブルにおける複数の遺伝子多型又はそのセットとを照合し、一致する遺伝子多型又はそのセットがある場合に、該遺伝子多型又はそのセットについて各々動脈硬化性疾患感受性及び動脈硬化性疾患抵抗性の別を検出する 1 又は複数の検出手段、及び検出された動脈硬化感受性及び動脈硬化抵抗性の別に基づいて、被験試料の遺伝子多型の組合せについて動脈硬化性疾患感受性または動脈硬化性疾患抵抗性に対する偏度を計算する手段

を有することを特徴とする動脈硬化性疾患危険度判定装置。

【0091】

52. 複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化性疾患感受性及び動脈硬化性疾患抵抗性の別とが対応して一覧化された動脈硬化性疾患危険度データテーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化性疾患感受性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲をこえる頻度のオッズ比を対応させたものである項 51 に記載の動脈硬化性疾患危険度判定装置。

【0092】

53. 複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化性疾患感受性及び動脈硬化性疾患抵抗性の別とが対応して一覧化された動脈硬化性疾患危険度データテーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化性疾患感受性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加を対応させたものである項 51 に記載の動脈硬化性疾患危険度判定装置。

【0093】

54. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲をこえる頻度のオッズ比が一定以上である遺伝子多型又はそのセット、および、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の平均値に有意差がある遺伝子多型又はそのセットの少なくともいずれかである、項 51 乃至 53 のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定装置。

【0094】

55. 複数の遺伝子多型のセットと動脈硬化性疾患抵抗性及び動脈硬化性疾患感受性の別とが対応して一覧化された動脈硬化性疾患危険度データテーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化性疾患抵抗性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲以下の頻度のオッズ比を対応させたものである項 51 に記載の動脈硬化性疾患危険度判定装置。

【0095】

56. 複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化抵抗性及び動脈硬化性疾患感受性の別とが対応して一覧化された動脈硬化危険度データテーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化性疾患抵抗性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加抑制を対応させたものである項 51 に記載の動脈硬化性疾患危険度判定装置。

【0096】

57. 環境因子の有無または数値と、動脈硬化性疾患感受性及び動脈硬化性疾患抵抗性及び動脈硬化性疾患抵抗性の別とがそれぞれ対応して一覧化された動脈硬化危険度データテーブルと、

入力された、被験対象の環境因子の有無または数値と、前記動脈硬化危険度データテーブルにおける環境因子の有無または数値とを照合し、該環境因子の有無または数値に対応する動脈硬化感受性及び動脈硬化抵抗性から、該動脈硬化危険度を検出する検出手段とをさらに有する項 51 乃至 56 のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定装置。

【0097】

58. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と、動脈硬化性疾患感受性及び動脈硬化性疾患抵抗性及び動脈硬化性疾患抵抗性の別とがそれぞれ対応して一覧化された動脈硬化危険度データテーブルと、

入力された、被験者の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と、前記動脈硬化危険度データテーブルにおける頸動脈内膜中膜複合体肥厚度とを照合し、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度に対

応する動脈硬化感受性及び動脈硬化抵抗性から、該動脈硬化危険度を検出する検出手段とをさらに有する項 51 乃至 57 のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定装置。

【0098】

59. 被験者の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度を測定して、前記頸動脈内膜中膜複合体肥厚度を前記コンピューターに供給する血管膜圧測定手段を含む項 58 に記載の動脈硬化性疾患危険度判定装置。

【0099】

59'. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも 0.2 mm 以上厚い場合を動脈硬化疾患例と定義し、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例がそれぞれ動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が 30% 以上及び一致しない割合が 30% 以下となる結果が得られるようなものである、項 51 乃至 59 に記載の動脈硬化性疾患危険度判定装置。

【0100】

60. 複数の遺伝子多型又はそのセットが、遺伝子多型又はそのセットと頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との正及び負の関連性に基づいて、それぞれ動脈硬化感受性及び動脈硬化抵抗性として一覧化された動脈硬化危険度データテーブルをコンピューターに記憶させ、

該コンピューターを、入力された、被験試料の遺伝子多型又はそのセットと、前記動脈硬化危険度データテーブルにおける複数の遺伝子多型又はそのセットとを照合し、一致する遺伝子多型又はそのセットがある場合に、該遺伝子多型又はそのセットについて各々動脈硬化感受性及び動脈硬化抵抗性の別を検出する検出手段として機能させることを特徴とする動脈硬化性疾患危険度判定プログラム。

【0101】

61. 複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化感受性及び動脈硬化抵抗性として一覧化された動脈硬化危険度データテーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化感受性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲をこえる頻度のオッズ比を対応させたものである項 60 に記載の動脈硬化性疾患危険度判定プログラム。

【0102】

62. 複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化感受性及び動脈硬化抵抗性として一覧化された動脈硬化危険度データテーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に有意な正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化感受性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加を対応させたものである項 60 に記載の動脈硬化性疾患危険度判定プログラム。

【0103】

63. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に有意な正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲をこえる頻度のオッズ比が一定以上である遺伝子多型又はそのセット、および、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の平均値に有意差がある遺伝子多型又はそのセットの、少なくともいずれかである、項 60 乃至 62 のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定プログラム。

【0104】

64. 複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化抵抗性及び動脈硬化感受性として一覧化された動脈硬化危険度データテーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化抵抗性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲以下の頻度のオッズ比を対応させたものである項 60 に記載の動脈硬化性疾患危険度判定プログラム。

【0105】

65. 複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化抵抗性及び動脈硬化感受性として一覧化された動脈

硬化危険度データテーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化抵抗性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加抑制を対応させたものである項 60 に記載の動脈硬化性疾患危険度判定プログラム。

【0106】

66. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも 0.2 mm 以上厚い場合を動脈硬化疾患例と定義し、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例がそれぞれ動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が 30% 以上及び一致しない割合が 30% 以下となる項 60 乃至 65 のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定プログラム。

【発明の効果】

【0107】

本発明によると、動脈硬化性疾患の発症しやすさや、進行しやすさ等を動脈硬化性疾患危険度として高精度で判定でき、動脈硬化の予防および治療に利用できる、動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ、動脈硬化性疾患危険度判定方法、動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法、動脈硬化性疾患危険度顕在化方法、動脈硬化性疾患抵抗性遺伝子多型セット及び感受性遺伝子多型セット検出用遺伝子マーカー、動脈硬化性疾患抵抗性電子多型セット及び感受性遺伝子多型セットを検出するための分析キット、動脈硬化性疾患危険度判定装置および動脈硬化性疾患危険度判定プログラムが提供される。

【0108】

従来の疾患危険度の判定方法は、疾患の感受性を指標として疾患と危険度を判定するのであったのに対し、本発明においては、疾患に対する負の関連性（抵抗性）も指標に含めている。これにより、本発明においては、動脈硬化性疾患危険度を、感受性だけでなく抵抗性からも判定して、総合的に判断することが可能になり、疾患の危険度について、より的確でかつ精度の高い結果を得ることが可能になる。

【0109】

また、本発明は、動脈硬化性疾患の危険度の判定に有用な動脈硬化性疾患抵抗性因子及び感受性因子を顕在化しており、これにより、被験対象における疾患の判定、治療乃至解析などを、被験対象の特質に応じたより適切な態様で行うことを可能にしている。さらに、本発明は動脈硬化性疾患に対して抵抗性または感受性を有する遺伝子多型を利用した遺伝子マーカー、分析用キット、装置及びプログラムを提供するものであり、これにより、動脈硬化性疾患の判定、治療乃至解析等をより精度よく行うことを可能にしている。

。

【0110】

かかる本発明の技術は、動脈硬化だけでなく、他の疾患、例えば、脳梗塞、心筋梗塞、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症などにおいても、同様に適用できる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0111】

以下、本発明をより詳細に説明する。

【0112】

本発明において、動脈硬化性疾患とは、虚血性疾患をいい、狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、末梢動脈閉塞症が含まれる。また、記動脈硬化性疾患危険度とは、前記動脈硬化性疾患の発症しやすさや、進行しやすさを表す指標である。

また、遺伝子多型とは、一つの遺伝子座に複数の対立遺伝子（アレル）が存在する多様性を意味する。しかし、ここでいう遺伝子は RNA として転写される領域に限定されるものではなく、プロモーター、エンハンサー等の制御領域などを含むヒトゲノム上で特定するすべての DNA を含むものである。ヒトゲノム DNA の 99.9% は各個人間で共通し

ており、残る0.1%がこのような多様性の原因となり、特定の疾患に対する感受性、薬物や環境因子に対する反応性の個人差として関与し得る。遺伝子多型があっても表現型に差が出るとは限らない。SNP（一塩基多型）も該遺伝子多型の一種であるが、本発明の遺伝子多型はこれに限られない。

【0113】

複数の遺伝子多型とは、異なる遺伝子座を有する2種以上の遺伝子多型をいい、2種の遺伝子多型であれば、例えば、SERPINE1とACEとをいい、3種の遺伝子多型であれば、例えばSERPINE1と、APOA1と、APOA2とをいう。遺伝子多型のセットとは、複数の遺伝子多型の遺伝子型が組み合わさることをいう。例えば、PAI-1を関連因子とするプロモーター部位の多型であるSERPINE1多型には、Gのリピート数が異なる4G型と5G型の対立遺伝子が存在し、そのうち4G型が危険因子となる。このSERPINE1多型について被験対象の遺伝子型は、4G/4G、4G/5Gおよび5G/5Gのいずれかになる。同様に、ACEを関連因子とする第16イントロンの多型であるACE多型には、挿入型（I型）と欠失型（D型）の対立遺伝子が存在し、このうちD型が危険因子となる。このACE多型について被験対象の遺伝子型は、D/D、D/IおよびI/Iのいずれかになる。そこで、このSERPINE1多型と、ACE多型を、複数の遺伝子多型として選択した場合、この両多型に関する遺伝子多型の組合せは、4G/4GとD/Dとを有する場合、4G/4GとD/Iとを有する場合等、全部で9通りできる。この9通りについて、すべて個々に危険度を設定することもできるが、例えば、SERPINE1多型について被験対象の遺伝子型を、危険対立遺伝子をホモで有する4G/4Gと、それ以外の、4Gと5Gとをヘテロで有するか5Gをホモで有する5G/?とに分類し、ACE多型についても同様にD/Dと、I/?とに分類し、両多型の遺伝子型の組合せを4G/4GとD/Dとを有する場合、4G/4GとI/?とを有する場合、5G/?とD/Dとを有する場合、5G/?とI/?とを有する場合との4通りに統合して、遺伝子多型の組合せとすることもできる。さらに、危険因子をホモに有する遺伝子型同士の組合せと（4G/4GとD/Dとの組合せ）、それ以外の組合せとの2通りに統合して、危険度を設定することもできる。また、一定の規則で組合せを統合して、危険度を設定することもでき、このような統合に特に制限はない。本発明において、遺伝子多型のセットは、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に有意な正または負の関連性を有する複数の遺伝子多型であることを要する。

【0114】

（動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ）

本発明のアレイは、負（抵抗性）の遺伝子多型又はそのセットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有する、という特徴を有する。

負（抵抗性）の遺伝子多型又はそのセットとは、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に、有意な負の関連性を有することをいい、具体的には、表1～9のいずれかの表に記載される負（抵抗性）の遺伝子多型セット群に分類される遺伝子多型セットをいう。

尚、本明細書において示される各表の番号は枝番で示された表の番号をまとめたものを意味する。例えば、表1は、表1-1及び表1-2を意味する。

本発明に係るアレイにおいて、遺伝子多型のセットを構成する遺伝子多型の数は、2から5個、好ましくは2から3個程度が好ましい。遺伝子多型6個以上の組合せであっても、用いることはできるが、解析が煩雑になる点で不利である。

有意な相関性（関連性）を有するか否かを判断する場合の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の測定値には、高解像度超音波断層装置による測定値を用いる。頸動脈内膜中膜複合体肥厚度としては、測定された頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の一被測定者における平均値である平均肥厚度（IMT）の値、および、測定された頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の一被測定者における最大値である最大肥厚度（PIMT）の値のいずれかを用いることとする。

また、有意な関連性を有するとは、統計学上一般的な仮説検定により、有意水準を0.05として検定された結果により有意である場合、有意性の経験的な値である、重回帰分析における頸動脈内膜中膜複合体の平均肥厚度の増分（ Δ IMT）が0.2mm以上の場合

、および、同様に有意性の経験的な値である、重回帰分析における頸動脈内膜中膜複合体の最大肥厚度の増分 ($\Delta P I M T$) が 0. 3 mm 以上の場合の少なくともいずれかに該当する場合をいう。

【 0 1 1 5 】

【表1-1】

Num SNP	Freq	SNP-No	Gene	SNP-No	Gene	SNP-No	Gene	Kel	Odds
3	0.0236	13	3 Factor XII	68	3 bradykinin B2 receptor (G-587)	90	12 IL-18 (G-137C)	17.58	-12.79
3	0.0185	25	3 PAI-1	43	1 microsomal triglyceride transfer protein (G-483T)	86	23 LDL receptor related protein (G768T)	14.28	-18.54
3	0.0158	4	1 Alfa estrogen receptor	80	3 C-C chemokine receptor 2 (G190A)	86	23 LDL receptor related protein (G768T)	13.83	-18
2	0.0112	10	12 GPIIb/IIIa	18	23 serotonin 2A receptor	88	3 von Willebrand Factor (G-1051A)	13.49	-99
3	0.0082	30	3 beta Fb (G148T)	38	3 PON1 (Gly192Arg)	84	1 Interleukin 6 (G-834G)	12.85	-10.05
3	0.0011	70	1 adiponectin (T94G)	86	3 IL-18 (G-607A)	87	1 Methionine synthase (A2756G (Asp818Gly))	10.8	-99
3	0.0121	30	3 beta Fb (G148T)	32	12 MTHFR (C877T)	80	3 PON1 (Gly192Arg)	9.51	-13.27
3	0.0056	4	1 Alfa estrogen receptor	38	3 PON1 (Gly192Arg)	80	12 IL-18 (G-137C)	9.48	-13.24
3	0.0083	13	3 Factor XII	68	3 bradykinin B2 receptor (G-587)	84	23 Interleukin 1 beta (G3953T)	8	-99
3	0.0078	25	3 PAI-1	73	1 VEGF (G-834G)	86	3 von Willebrand Factor (G-1051A)	8.89	-99
3	0.0082	40	12 beta3 adrenoceptor (T984Arg)	64	12 TNFalpha (G-238A)	85	3 Mitochondria (A5178C)	8.91	-99
3	0.0047	4	1 Alfa estrogen receptor	36	12 TNFalpha (G-238A)	49	23 Glycoprotein VI (Ser218Pro)	8.63	-99
3	0.0084	13	3 Factor XII	64	12 TNFalpha (G-238A)	82	1 Interleukin 10 (G-1082A)	7.82	-11.47
3	0.0174	4	1 Alfa estrogen receptor	8	3 HUMPONA	26	23 Enos 298	7.7	-11.34
3	0.0095	13	3 Factor XII	68	3 bradykinin B2 receptor (G-587)	78	3 endothelin-1 (G5685T)	7.61	-11.23
3	0.0077	30	3 beta Fb (G148T)	88	12 PGQ-1 (G1302A (Thr384Thr))	89	12 PGQ-1 (G1302A (Thr384Thr))	7.58	-11.17
3	0.0119	49	23 Glycoprotein VI (Ser218Pro)	88	1 GD18 (G1323T)	80	3 C-C chemokine receptor 2 (G190A)	7.55	-11.14
2	0.0055	25	3 PAI-1	42	3 Glutamate-cysteine ligase			6.54	-99
2	0.0034	17	1 fractalkine receptor	27	12 TGF beta			4.45	-99
2	0.0015	31	1 Apo E (Gys112Arg)	88	3 von Willebrand Factor (G-1051A)			4.41	-99
2	0.0047	33	1 MCP-1 (A-2518G)	64	12 TNFalpha (G-238A)			4.28	-99
3	0.004	4	1 Alfa estrogen receptor	26	23 Enos 298	96	23 LDL receptor related protein (G768T)	8.68	-99
2	0.0048	4	1 Alfa estrogen receptor	30	3 beta Fb (G148T)			6.48	-99
2	0.0105	10	12 GPIIb/IIIa	21	1 connexin37			6.52	-99
2	0.0033	10	12 GPIIb/IIIa	37	23 HPA-2 (Thr145Met)			6.52	-99
2	0.0045	17	1 fractalkine receptor	22	1 E-selectin			4.44	-99
2	0.0045	17	1 fractalkine receptor	28	3 GPIIb/IIIa (G148G)			4.39	-99
2	0.0041	17	1 fractalkine receptor	32	12 MTHFR (C877T)			4.34	-99
2	0.0045	17	1 fractalkine receptor	35	1 E-selectin (Ser128Arg)			4.43	-99
2	0.0041	17	1 fractalkine receptor	48	12 ICAM1 (E489G)			4.31	-99
2	0.0028	17	1 fractalkine receptor	54	1 Interleukin 6 (G-834G)			4.3	-99
2	0.0038	17	1 fractalkine receptor	79	3 RAGE (Gly82Ser)			4.32	-99
3	0.0028	25	3 PAI-1	27	12 TGF beta	30	3 beta Fb (G148T)	8.93	-99
3	0.0037	25	3 PAI-1	29	3 GPIIb/IIIa (G148G)	30	3 beta Fb (G148T)	8.93	-99
2	0.004	25	3 PAI-1	30	3 beta Fb (G148T)			8.95	-99
2	0.0019	25	3 PAI-1	56	12 HAMP (T2238C)			4.35	-99
3	0.0054	25	3 PAI-1	73	1 VEGF (G-834G)	96	23 LDL receptor related protein (G768T)	8.66	-99
3	0.0079	30	3 beta Fb (G148T)	38	3 PON1 (Gly192Arg)	69	1 GD18 (G1323T)	8.59	-99
2	0.0011	31	1 Apo E (Gys112Arg)	86	3 IL-18 (G-607A)			4.26	-99
2	0.0034	31	1 Apo E (Gys112Arg)	87	1 Methionine synthase (A2756G (Asp818Gly))			4.33	-99
2	0.0026	31	1 Apo E (Gys112Arg)	89	12 IL-10 (G-819T)			4.24	-99
2	0.001	31	1 Apo E (Gys112Arg)	96	23 LDL receptor related protein (G768T)			4.37	-99

負の遺伝子多型セット群

【0116】

【表1-2】

Num SNP	Freq	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	Kal	Odds
3	0.0354	1	3	ABCA1	3	ACE	3	ACE	10.24
3	0.0348	23	12	IRS-1	51	12	glycoproteinIa(G807T)	27	99
2	0.0417	23	12	IRS-1	75	23	LTA(C804A(Thr28Asn))	75	9.53
3	0.0289	23	12	IRS-1	51	12	glycoproteinIa(G807T)	53	9.16
3	0.0403	3	3	ACE	42	1	glutamate-cysteine ligase	60	9.02
3	0.0356	3	3	ACE	13	12	FactorXII	50	8.89
3	0.0233	1	3	ABCA1	37	1	HPA-2(Thr145Met)	71	8.24
3	0.0366	29	12	GP1a(A184G)	67	12	GP 1a(G873A)	96	6.94
3	0.0245	1	3	ABCA1	3	ACE	3	ACE	6.84
3	0.0254	12	12	Thrombomodulin	45	23	lipoprotein lipase (Ser447STOP)	12	6.8
2	0.0203	12	12	Thrombomodulin	54	3	interleukin6(G-834G)	67	6.66
2	0.0226	79	1	RAGE(Glu62Ser)	90	3	IL-18(G-137C)	89	6.49
2	0.0124	3	3	ACE	78	1	RAGE(Glu62Ser)	78	5.7
2	0.0212	38	3	alpha-Fib(Thr312Ala)	54	3	interleukin6(G-834G)	78	4.77
1	0.0162	20	3	glycogen synthase	71	3	Adiponectin(G278T)	71	4.72
2	0.0278	68	1	bradykinin B2 receptor(G-58T)	71	3	Adiponectin(G278T)	71	4.52
2	0.0183	23	12	IRS-1	25	1	PAI-1	74	4.5
3	0.0401	23	12	IRS-1	28	12	angiotensinogen(T704c)	74	6.38
3	0.0402	23	12	IRS-1	28	12	angiotensinogen(T704c)	75	9
3	0.0416	23	12	IRS-1	39	23	CRP(G1059C)	75	8.1
3	0.0416	23	12	IRS-1	39	23	CRP(G1059C)	74	11.62
3	0.0416	23	12	IRS-1	44	3	CE1P(Arj451Glu)	75	9.08
3	0.0416	23	12	IRS-1	44	3	CE1P(Arj451Glu)	74	11.68
3	0.0411	23	12	IRS-1	47	3	TNF-alfa	75	9.08
3	0.0411	23	12	IRS-1	47	3	TNF-alfa	74	11.68
3	0.0347	23	12	IRS-1	61	12	glycoproteinIa(G807T)	75	9.16
3	0.0386	23	12	IRS-1	70	23	adiponectin(T84G)	74	8.6
3	0.0387	23	12	IRS-1	70	23	adiponectin(T84G)	74	11.2
2	0.0416	23	12	IRS-1	74	12	LTA(A252G)	75	9.08
2	0.0225	23	12	IRS-1	80	12	LTA(C804A(Thr28Asn))	75	11.2

正の遺伝子多型又はそのセット群

【0117】

【表2-1】

Num SNP	Freq	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	Kal	Odds
3	0.0236	13	3 FactorXII	3 bradykinin B2 receptor (C-58T)	68	3 bradykinin B2 receptor (C-58T)	3 bradykinin B2 receptor (C-58T)	17.58	-12.79
3	0.0185	25	3 PAI-1	3 FactorXII	43	3 FactorXII	3 FactorXII	14.29	-18.54
3	0.0158	4	1 Alfa estrogen receptor	1 Alfa estrogen receptor	80	1 Alfa estrogen receptor	1 Alfa estrogen receptor	13.83	-18
2	0.0112	10	12 GPIIb/IIIa	12 GPIIb/IIIa	18	23 serotonin 2A receptor	23 serotonin 2A receptor	13.49	-99
3	0.027	33	1 MCP-1(A-2518G)	1 MCP-1(A-2518G)	80	3 MCP-1(A-2518G)	3 MCP-1(A-2518G)	12.85	-10.05
3	0.0139	23	1 VEGF(C-634G)	1 VEGF(C-634G)	88	3 von Willebrand Factor (G-1051A)	3 von Willebrand Factor (G-1051A)	11.24	-9.14
3	0.0082	30	3 beta FIB(G148T)	3 beta FIB(G148T)	38	3 PONT(Gly192Arg)	3 PONT(Gly192Arg)	10.9	-99
3	0.011	70	1 adiponectin(T84G)	1 adiponectin(T84G)	86	3 IL-18(C-607A)	3 IL-18(C-607A)	8.67	-13.35
3	0.0121	30	3 beta FIB(G148T)	3 beta FIB(G148T)	32	12 MTHFR(C67T)	12 MTHFR(C67T)	9.51	-13.27
3	0.0156	4	1 Alfa estrogen receptor	1 Alfa estrogen receptor	38	3 PONT(Gly192Arg)	3 PONT(Gly192Arg)	9.48	-13.24
3	0.0083	13	3 FactorXII	3 FactorXII	68	3 bradykinin B2 receptor (C-58T)	3 bradykinin B2 receptor (C-58T)	8.99	-99
3	0.0078	25	3 PAI-1	3 PAI-1	73	1 VEGF(C-634G)	1 VEGF(C-634G)	8.91	-99
3	0.0062	40	12 beta3 adrenocorticotropin(Trp64Arg)	12 beta3 adrenocorticotropin(Trp64Arg)	64	12 TNF-alfa(G-238A)	12 TNF-alfa(G-238A)	8.63	-99
3	0.0047	4	1 Alfa estrogen receptor	1 Alfa estrogen receptor	36	12 alfa-Fib(Tyr212Ala)	12 alfa-Fib(Tyr212Ala)	7.82	-11.34
3	0.0084	13	3 FactorXII	3 FactorXII	84	12 TNF-alfa(G-238A)	12 TNF-alfa(G-238A)	7.7	-11.47
3	0.0174	4	1 Alfa estrogen receptor	1 Alfa estrogen receptor	8	3 HUMPPONA	3 HUMPPONA	7.61	-11.23
3	0.0095	13	3 FactorXII	3 FactorXII	68	3 bradykinin B2 receptor (C-58T)	3 bradykinin B2 receptor (C-58T)	7.58	-11.17
3	0.0071	30	3 beta FIB(G148T)	3 beta FIB(G148T)	88	12 PGC-1(G1564A)(Gly482Ser)	12 PGC-1(G1564A)(Gly482Ser)	7.55	-11.14
3	0.0119	49	23 GlycoproteinVI(Ser219Pro)	23 GlycoproteinVI(Ser219Pro)	89	1 CD18(C1323T)	1 CD18(C1323T)	6.54	-99
2	0.0034	17	1 fractalkine receptor	1 fractalkine receptor	27	12 TGF beta	12 TGF beta	4.45	-99
2	0.0034	17	1 fractalkine receptor	1 fractalkine receptor	27	12 TGF beta	12 TGF beta	4.45	-99
2	0.0015	31	1 Apo E(Cys112Arg)	1 Apo E(Cys112Arg)	88	3 von Willebrand Factor (G-1051A)	3 von Willebrand Factor (G-1051A)	4.41	-99
2	0.0047	33	1 MCP-1(A-2518G)	1 MCP-1(A-2518G)	84	12 TNF-alfa(G-238A)	12 TNF-alfa(G-238A)	4.29	-99
3	0.004	4	1 Alfa estrogen receptor	1 Alfa estrogen receptor	26	23 Enos 298	23 Enos 298	8.69	-99
2	0.0105	10	12 GPIIb/IIIa	12 GPIIb/IIIa	30	3 beta FIB(G148T)	3 beta FIB(G148T)	6.48	-99
2	0.0033	10	12 GPIIb/IIIa	12 GPIIb/IIIa	21	1 connexin37	1 connexin37	8.92	-99
2	0.0045	17	1 fractalkine receptor	1 fractalkine receptor	37	23 HPA-2(Tyr145Met)	23 HPA-2(Tyr145Met)	6.52	-99
2	0.0045	17	1 fractalkine receptor	1 fractalkine receptor	22	1 E-selectin	1 E-selectin	4.44	-99
2	0.0041	17	1 fractalkine receptor	1 fractalkine receptor	29	3 GPIaI(A164G)	3 GPIaI(A164G)	4.39	-99
2	0.0045	17	1 fractalkine receptor	1 fractalkine receptor	32	12 MTHFR(C67T)	12 MTHFR(C67T)	4.34	-99
2	0.0041	17	1 fractalkine receptor	1 fractalkine receptor	35	1 E-selectin(Ser128Arg)	1 E-selectin(Ser128Arg)	4.31	-99
2	0.0028	17	1 fractalkine receptor	1 fractalkine receptor	48	12 ICAM1(E469K)	12 ICAM1(E469K)	4.3	-99
2	0.0038	17	1 fractalkine receptor	1 fractalkine receptor	54	1 interleukin6(C-634G)	1 interleukin6(C-634G)	4.32	-99
3	0.0028	25	3 PAI-1	3 PAI-1	78	3 RAGE(Gly82Ser)	3 RAGE(Gly82Ser)	4.32	-99
3	0.0037	25	3 PAI-1	3 PAI-1	27	12 TGF beta	12 TGF beta	8.83	-99
3	0.004	25	3 PAI-1	3 PAI-1	29	3 GPIaI(A164G)	3 GPIaI(A164G)	8.83	-99
3	0.0018	25	3 PAI-1	3 PAI-1	30	3 beta FIB(G148T)	3 beta FIB(G148T)	8.95	-99
3	0.0054	25	3 PAI-1	3 PAI-1	56	12 HAMP(T236G)	12 HAMP(T236G)	4.35	-99
3	0.0078	30	3 beta FIB(G148T)	3 beta FIB(G148T)	73	1 VEGF(C-634G)	1 VEGF(C-634G)	6.86	-99
2	0.0011	31	1 Apo E(Cys112Arg)	1 Apo E(Cys112Arg)	38	3 PONT(Gly192Arg)	3 PONT(Gly192Arg)	8.59	-99
2	0.0034	31	1 Apo E(Cys112Arg)	1 Apo E(Cys112Arg)	88	3 IL-18(C-607A)	3 IL-18(C-607A)	4.28	-99
2	0.0026	31	1 Apo E(Cys112Arg)	1 Apo E(Cys112Arg)	87	1 Methionine synthase(A2756G(Asp919Gly))	1 Methionine synthase(A2756G(Asp919Gly))	4.33	-99
2	0.001	31	1 Apo E(Cys112Arg)	1 Apo E(Cys112Arg)	89	12 IL-10(C-819T)	12 IL-10(C-819T)	4.24	-99
2	0.001	31	1 Apo E(Cys112Arg)	1 Apo E(Cys112Arg)	88	23 LDL receptor related protein(C766T)	23 LDL receptor related protein(C766T)	4.37	-99

負の遺伝子多型セット群

【表 2-2】

Num_SNP	SNP_Freq	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	Kai	Ordis
3	0.0354	1	3/ABCA1		3	3/ACE		27	3/TGF beta		10.24	99
3	0.0348	23	12/IRS-1		51	12/glycoprotein Ia (G807T)		75	23/LTA(G804A(Thr28Asn))		9.53	99
2	0.0417	23	12/IRS-1		75	23/LTA(G804A(Thr28Asn))					9.16	11.68
3	0.0299	23	12/IRS-1		51	12/glycoprotein Ia (G807T)		53	12/beta-adrenergic receptor(A48G)		9.02	99
3	0.0403	3	3/ACE		42	12/glycoprotein Ia (G807T)		50	23/beta2 Adrenoreceptor(G78T)		8.88	11.41
3	0.0356	3	3/ACE		13	1/Glutamate-cystine ligase		50	23/beta2 Adrenoreceptor(G78T)		8.24	10.71
3	0.0312	29	12/GPIIb/IIIa(G184G)		37	1/HPA-2(Thr145Met)		38	12/PON1(Gly192Arg)		7.32	9.74
3	0.0323	1	3/ABCA1		3	3/ACE		88	1/von Willebrand Factor (G-1051A)		6.99	9.38
3	0.0245	1	3/ABCA1		37	1/HPA-2(Thr145Met)		77	3/Adiponectin(G278T)		8.84	98
3	0.0366	29	12/GPIIb/IIIa(G184G)		67	12/GP Ia(G873A)		98	1/LDL receptor related protein(G768T)		6.84	99
3	0.0245	1	3/ABCA1		3	3/ACE		12	12/Thrombomodulin		6.8	99
3	0.0254	12	12/Thrombomodulin		45	23/lipoprotein lipase(Ser441STOP)		67	12/GP Ia(G873A)		6.66	99
2	0.0203	12	12/Thrombomodulin		54	3/interleukin(G-634G)					6.49	99
2	0.0226	79	1/RAGE(Gly82Ser)		90	3/IL-18(G-137C)					5.7	99
2	0.0124	3	3/ACE		79	1/RAGE(Gly82Ser)					4.71	99
2	0.0212	38	3/IL-18(Thr312Ala)		54	3/interleukin(G-634G)					4.72	99
1	0.0162	20	3/glycogen synthase								4.52	99
2	0.0279	68	1/bradykinin B2 receptor(C-68T)		77	3/Adiponectin(G278T)					4.5	99
2	0.0183	23	12/IRS-1		25	1/PAL-1					6.38	99
3	0.0401	23	12/IRS-1		28	12/angiotensinogen(t704c)		74	12/LTA(A252G)		9	11.51
3	0.0402	23	12/IRS-1		28	12/angiotensinogen(t704c)		75	23/LTA(G804A(Thr28Asn))		9.1	11.62
3	0.0416	23	12/IRS-1		39	23/CRP(G1059C)		74	12/LTA(A252G)		9.06	11.57
3	0.0416	23	12/IRS-1		39	23/CRP(G1059C)		75	23/LTA(G804A(Thr28Asn))		9.16	11.68
3	0.0416	23	12/IRS-1		44	3/CEP(Ar451Glu)		74	12/LTA(A252G)		9.06	11.57
3	0.0416	23	12/IRS-1		44	3/CEP(Ar451Glu)		75	23/LTA(G804A(Thr28Asn))		8.16	11.68
3	0.0411	23	12/IRS-1		47	3/TNF-alpha		74	12/LTA(A252G)		9.06	11.57
3	0.0411	23	12/IRS-1		47	3/TNF-alpha		75	23/LTA(G804A(Thr28Asn))		9.16	11.68
3	0.0247	23	12/IRS-1		51	12/glycoprotein Ia(G807T)		74	12/LTA(A252G)		8.44	99
3	0.0311	23	12/IRS-1		53	12/beta-adrenergic receptor(A48G)		74	12/LTA(A252G)		7.12	9.51
3	0.0311	23	12/IRS-1		53	12/beta-adrenergic receptor(A48G)		75	23/LTA(G804A(Thr28Asn))		7.2	9.51
3	0.0386	23	12/IRS-1		70	23/adiponectin(T94G)		74	12/LTA(A252G)		8.6	11.09
3	0.0387	23	12/IRS-1		70	23/adiponectin(T94G)		75	23/LTA(G804A(Thr28Asn))		8.7	11.2
2	0.0416	23	12/IRS-1		74	12/LTA(A252G)					8.06	11.57
2	0.0225	23	12/IRS-1		80	12/C-C chemokine receptor 2(G190A)					5.55	99

正の遺伝子多型又はそのセット群

【表 3-1】

Num	SNP	Freq	SNP-No	Gene	SNP-No	Gene	SNP-No	Gene	Kel	Odds
3	0.0236	13	3	FactorXII	88	3 bradykinin B2 receptor(G-58T)	90	12 IL-18(G-137C)	17.58	-12.78
3	0.0185	25	3	PAI-1	43	1 microsomal triglyceride transfer protein(G-493T)	96	23 LDL receptor related protein(C768T)	14.29	-18.64
3	0.0158	4	1	Alfa estrogen receptor	80	3 C-G chemokine receptor 2(G190A)	86	23 LDL receptor related protein(C768T)	13.83	-18
2	0.0112	10	12	GP1bIIa	18	23 serotonin 2A receptor			13.49	-99
3	0.027	33	1	MCP-1(A-2518G)	80	3 C-G chemokine receptor 2(G190A)	88	3 von Willebrand Factor (G-1051A)	12.85	-10.05
3	0.0139	73	1	VEGF(G-634G)	88	3 von Willebrand Factor (G-1051A)	90	12 IL-18(G-137C)	11.24	-9.14
3	0.0082	30	3	beta Fb(G148T)	38	3 PON1(Gly192Arg)	54	1 interleukin6(G-634G)	10.9	-99
3	0.0102	33	1	MCP-1(A-2518G)	36	1 alfa-Fib(Thr312Ala)	98	23 LDL receptor related protein(C768T)	10.8	-8.93
3	0.011	70	1	adiponectin(T94G)	86	3 IL-18(G-607A)	87	1 Methionine synthase(A2756G(Asp919Gly))	8.57	-13.35
3	0.0121	30	3	beta Fb(G148T)	32	12 MTHFR(G67T)	38	3 PON1(Gly192Arg)	9.51	-13.27
3	0.0156	4	1	Alfa estrogen receptor	38	3 PON1(Gly192Arg)	90	12 IL-18(G-137C)	9.48	-13.24
3	0.0063	13	3	FactorXII	68	3 bradykinin B2 receptor(G-58T)	84	23 interleukin 1 beta(C3953T)	8	-99
3	0.0078	25	3	PAI-1	73	1 VEGF(G-634G)	88	3 von Willebrand Factor (G-1051A)	8.89	-99
3	0.0062	40	12	beta3 adrenoreceptor(Trp64Arg)	84	12 TNFalpha(G-238A)	85	3 Mitochondria(A5178C)	8.81	-99
3	0.0094	13	3	FactorXII	84	12 TNFalpha(G-238A)	82	1 interleukin10(G-1082A)	7.82	-11.47
3	0.0174	4	1	Alfa estrogen receptor	8	3 HUMPONA	28	23 Enos 298	7.7	-11.34
3	0.0095	13	3	FactorXII	68	3 bradykinin B2 receptor(G-58T)	78	3 endothelin-1(G5865T)	7.81	-11.23
3	0.0077	30	3	beta Fb(G148T)	98	12 PGC-1(G1302A(Thr394Thr))	89	12 PGC-1(G1564A(Gly482Ser))	7.56	-11.17
3	0.0119	48	23	GlycoproteinVI(Ser219Pro)	69	1 CD18(G1323T)	80	3 C-G chemokine receptor 2(G190A)	7.55	-11.14
2	0.0055	25	3	PAI-1	42	3 Glutamate-cysteine ligase			6.54	-99
2	0.0034	17	1	fractalkine receptor	27	12 TGF beta			4.49	-99
2	0.0015	31	1	Apo E(Cys112Arg)	88	3 von Willebrand Factor (G-1051A)			4.41	-99
2	0.0047	33	1	MCP-1(A-2518G)	84	12 TNFalpha(G-238A)			4.29	-99
3	0.004	4	1	Alfa estrogen receptor	28	23 Enos 298	98	23 LDL receptor related protein(C768T)	3.89	-99
2	0.0046	4	1	Alfa estrogen receptor	30	3 beta Fb(G148T)			3.48	-99
2	0.0105	10	12	GP1bIIa	21	1 connexin37			3.82	-99
2	0.0033	10	12	GP1bIIa	37	23 HPA-2(Thr145Met)			3.62	-99
2	0.0045	17	1	fractalkine receptor	22	1 E-selectin			4.44	-99
2	0.0045	17	1	fractalkine receptor	29	3 GP1bA1848Q			4.39	-99
2	0.0041	17	1	fractalkine receptor	32	12 MTHFR(G67T)			4.34	-99
2	0.0045	17	1	fractalkine receptor	35	1 E-selectin(Ser128Arg)			4.43	-99
2	0.0041	17	1	fractalkine receptor	48	12 ICAM1(E489K)			4.31	-99
2	0.0028	17	1	fractalkine receptor	54	1 interleukin6(G-634G)			4.3	-99
2	0.0036	17	1	fractalkine receptor	79	3 RAGE(Gly82Ser)			4.32	-99
3	0.0028	25	3	PAI-1	27	12 TGF beta	30	3 beta Fb(G148T)	3.93	-99
3	0.0037	25	3	PAI-1	28	3 GP1bA1848Q	30	3 beta Fb(G148T)	3.93	-99
2	0.004	25	3	PAI-1	30	3 beta Fb(G148T)			3.95	-99
2	0.0018	25	3	PAI-1	56	12 HANPT2238G)			4.35	-99
3	0.0054	25	3	PAI-1	73	1 VEGF(G-634G)	86	23 LDL receptor related protein(C768T)	3.66	-99
3	0.0079	30	3	beta Fb(G148T)	38	3 PON1(Gly192Arg)	69	1 CD18(G1323T)	3.59	-99
2	0.0011	31	1	Apo E(Cys112Arg)	86	3 IL-18(G-607A)			4.28	-99
2	0.0034	31	1	Apo E(Cys112Arg)	87	1 Methionine synthase(A2756G(Asp919Gly))			4.33	-99
2	0.0028	31	1	Apo E(Cys112Arg)	89	12 IL-10(G-819T)			4.24	-99
2	0.001	31	1	Apo E(Cys112Arg)	98	23 LDL receptor related protein(C768T)			4.37	-99

員の遺伝子多型セット群

負の遺伝子多型セット群

【0120】

【表3-2】

Num	SNP	Freq	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	Kal	Odds
3	00354	1	3	ABCA1	3	ACE	27	3	TGF beta	10.24	99		
3	00348	23	12	IRS-1	51	12	glycoproteinIa(G807T)	75	23	LTA(G804A(Thr28Asn))	9.53	89	
2	00417	23	12	IRS-1	75	23	LTA(G804A(Thr28Asn))	53	12	LTA(G804A(Thr28Asn))	9.16	11.88	
3	00289	23	12	IRS-1	51	12	glycoproteinIa(G807T)	50	23	beta2-adrenergic receptor(A48G)	9.02	89	
3	00403	3	3	ACE	42	1	Glutamate-cysteine ligase	50	23	beta2-adrenergic receptor(G78T)	8.89	11.41	
3	00356	3	3	ACE	13	12	FactorXII	50	23	beta2 Adrenoreceptor(G78T)	8.24	10.71	
3	00312	29	12	GP1b(A1848G)	37	1	HPA-2(Thr145Met)	38	12	PON1(Gly192Arg)	7.32	9.74	
3	00323	1	3	ABCA1	3	3	ACE	88	1	von Willebrand Factor (G-1051A)	6.99	9.38	
3	00233	1	3	ABCA1	37	1	HPA-2(Thr145Met)	77	3	Adiponectin(G278T)	6.94	99	
3	00366	29	12	GP1b(A1848G)	67	12	GP Ia(G873A)	96	1	LDL receptor related protein(G766T)	6.94	99	
3	00245	1	3	ABCA1	3	3	ACE	12	12	Thrombomodulin	6.8	99	
3	00254	12	12	Thrombomodulin	45	23	lipoprotein lipase(Ser447STOP)	67	12	Thrombomodulin	6.66	99	
2	00203	12	12	Thrombomodulin	54	3	interleukin6(G-634G)				6.49	89	
2	00226	79	3	RAGE(Gly82Ser)	80	3	IL-18(G-137C)				5.7	99	
2	00124	3	3	ACE	79	1	RAGE(Gly82Ser)				4.77	99	
2	00212	36	3	alpha-Fib(Thr312Ala)	54	3	interleukin6(G-634G)				4.72	99	
1	00162	20	3	glycogen synthase							4.52	99	
2	00278	68	1	bradykinin B2 receptor(G-58T)	77	3	Adiponectin(G276T)				4.5	89	
2	00183	23	12	IRS-1	25	1	PAI-1				6.38	99	
3	00401	23	12	IRS-1	28	12	angiotensinogen(704c)	74	12	LTA(A252G)	8	11.51	
3	00402	23	12	IRS-1	28	12	angiotensinogen(704c)	75	23	LTA(G804A(Thr28Asn))	9.1	11.62	
3	00416	23	12	IRS-1	38	23	CRP(G1059G)	74	12	LTA(A252G)	9.08	11.57	
3	00418	23	12	IRS-1	39	23	CRP(G1059G)	75	23	LTA(G804A(Thr28Asn))	9.16	11.88	
3	00416	23	12	IRS-1	44	3	CETP(Arg451Glu)	74	12	LTA(A252G)	9.08	11.57	
3	00416	23	12	IRS-1	44	3	CETP(Arg451Glu)	75	23	LTA(G804A(Thr28Asn))	9.16	11.68	
3	00411	23	12	IRS-1	47	3	TNF-alfa	74	12	LTA(A252G)	9.06	11.57	
3	00411	23	12	IRS-1	47	3	TNF-alfa	75	23	LTA(G804A(Thr28Asn))	9.16	11.68	
3	00347	23	12	IRS-1	51	12	glycoproteinIa(G807T)	74	12	LTA(A252G)	9.44	99	
3	00311	23	12	IRS-1	53	12	beta-adrenergic receptor(A48G)	74	12	LTA(A252G)	7.12	9.51	
3	00311	23	12	IRS-1	53	12	beta-adrenergic receptor(A48G)	75	23	LTA(G804A(Thr28Asn))	7.2	9.61	
3	00366	23	12	IRS-1	70	23	adiponectin(T94G)	74	12	LTA(A252G)	8.6	11.09	
3	00367	23	12	IRS-1	70	23	adiponectin(T94G)	75	23	LTA(A252G)	8.7	11.2	
2	00416	23	12	IRS-1	74	12	LTA(A252G)				9.06	11.57	
2	00225	23	12	IRS-1	80	12	G-C chemokine receptor 2(G180A)				5.55	89	

正の遺伝子多型又はそのセット群

正の遺伝子多型又はそのセット群

【0121】

【表4-1】

Num SNP	Freq	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	Kel	Odds
3	0.0236	13	3	FactorXII	68	3	bradykinin B2 receptor(C-58T)	80	12	IL-18(G-137C)	17.58	-12.78
3	0.0234	49	23	GlycoproteinVI(Ser219Pro)	82	12	apocroteinE3 exon 4(Arg 158Cys)	75	12	LTA(C804A/Thr28Asn)	14.38	-8.24
3	0.0185	25	3	PAI-1	43	1	liposomal triglyceride transfer protein(G-483T)	88	23	LDL receptor related protein(C766T)	14.28	-18.54
3	0.0158	4	1	Alfa estrogen receptor	80	3	C-C chemokine receptor 2(G190A)	96	23	LDL receptor related protein(C766T)	13.83	-18
2	0.0112	10	12	GP1bIIa	18	23	serotonin 2A receptor				13.49	-99
3	0.0271	33	1	MCP-1(A-2518G)	80	3	C-C chemokine receptor 2(G190A)	88	3	von Willebrand Factor (G-1051A)	12.85	-10.05
3	0.0268	4	1	Alfa estrogen receptor	5	3	Enos786	90	12	IL-18(G-137C)	12.59	-7.54
3	0.0264	25	3	PAI-1	29	3	GP1a(A1648G)	55	12	MPO(G-463A)	11.73	-7.16
3	0.0139	73	1	VEGF(G-634G)	88	3	von Willebrand Factor (G-1051A)	90	12	IL-18(G-137C)	11.24	-8.14
3	0.0082	30	3	beta Fb(C148T)	38	3	PON1(Gly192Arg)	54	1	interleukin6(C-634G)	10.9	-89
3	0.0102	33	1	MCP-1(A-2518G)	36	1	alfa-Fb(Thr312Ala)	96	23	LDL receptor related protein(C766T)	10.9	-89
3	0.011	70	1	adiponectin(T84G)	86	3	IL-18(C-607A)	87	1	Methionine synthase(A2756G/Asp919Gly)	9.57	-13.35
3	0.0083	13	3	FactorXII	68	3	bradykinin B2 receptor(C-58T)	84	23	interleukin 1 beta(G3953T)	9	-99
3	0.0078	25	3	PAI-1	73	1	VEGF(C-634G)	88	3	von Willebrand Factor (G-1051A)	8.99	-89
3	0.0082	40	12	beta3 adrenoreceptor(Tp84Arg)	64	12	TNF-alfa(G-238A)	85	3	Mitochondria(A5716G)	8.91	-99
3	0.0082	40	12	beta3 adrenoreceptor(Tp84Arg)	70	1	adiponectin(T84G)	93	1	Thrombospondin(A5713G)	8.55	-99
3	0.0185	4	1	Alfa estrogen receptor	38	3	PON1(Gly192Arg)	68	3	bradykinin B2 receptor(C-48T)	8.3	-7.36
3	0.0094	13	3	FactorXII	64	12	TNF-alfa(G-238A)	82	1	interleukin10(G-1082A)	7.92	-11.47
3	0.0178	25	3	PAI-1	71	3	resistin(ATG repeat)	78	12	Thrombospondin4(G1186G/Ala387Pro)	7.76	-11.47
3	0.0174	4	1	Alfa estrogen receptor	8	3	HUMPPONA	26	23	Enos 288	7.7	-11.34
3	0.0095	13	3	FactorXII	68	3	bradykinin B2 receptor(C-58T)	78	3	endothelin-1(G5665T)	7.61	-11.23
2	0.0034	17	1	fractalkine receptor	27	12	TGF beta				4.45	-99
2	0.0015	31	1	Apo E(Cys112Arg)	88	3	von Willebrand Factor (G-1051A)				4.41	-99
2	0.0047	33	1	MCP-1(A-2518G)	64	12	TNF-alfa(G-238A)				4.29	-99
2	0.004	4	1	Alfa estrogen receptor	26	23	Enos 288	96	23	LDL receptor related protein(C766T)	8.69	-99
2	0.0046	4	1	Alfa estrogen receptor	30	3	beta Fb(C148T)				8.48	-99
3	0.0035	4	1	Alfa estrogen receptor	49	23	GlycoproteinVI(Ser219Pro)	75	12	LTA(C804A/Thr28Asn)	10.68	-99
3	0.0088	4	1	Alfa estrogen receptor	98	23	LDL receptor related protein(C766T)	89	3	PGC-1(G1564A/Gly482Ser)	8.55	-99
2	0.0105	10	12	GP1bIIa	21	1	connexin37				8.92	-99
2	0.0033	10	12	GP1bIIa	37	23	HPA-2(Thr145Met)				6.52	-99
2	0.0045	17	1	fractalkine receptor	22	1	E-selectin				4.44	-99
2	0.0045	17	1	fractalkine receptor	29	3	GP1a(A1648G)				4.39	-99
2	0.0041	17	1	fractalkine receptor	32	12	MTHFR(G677T)				4.34	-99
2	0.0045	17	1	fractalkine receptor	35	1	E-selectin(Ser128Arg)				4.43	-99
2	0.0041	17	1	fractalkine receptor	48	12	ICAM1(E489K)				4.31	-99
2	0.0028	17	1	fractalkine receptor	54	1	interleukin6(C-634G)				4.3	-99
2	0.0036	17	1	fractalkine receptor	78	3	RAGE(Gly82Ser)				4.32	-99
3	0.0028	25	3	PAI-1	27	12	TGF beta	30	3	beta Fb(C148T)	8.93	-99
3	0.0037	25	3	PAI-1	29	3	GP1a(A1648G)	30	3	beta Fb(C148T)	8.93	-99
2	0.004	25	3	PAI-1	30	3	beta Fb(C148T)				8.95	-99
3	0.0086	25	3	PAI-1	38	3	PON1(Gly192Arg)	76	12	Thrombospondin4(G1186G/Ala387Pro)	6.67	-99
2	0.0055	25	3	PAI-1	42	3	Glutamate-cysteine ligase				6.54	-99
2	0.0018	25	3	PAI-1	56	12	HAMP(T2238C)				4.35	-99
3	0.0034	25	3	PAI-1	73	1	VEGF(C-634G)	96	23	LDL receptor related protein(C766T)	6.68	-99
2	0.0011	31	1	Apo E(Cys112Arg)	88	3	IL-18(C-607A)				4.28	-99
2	0.0034	31	1	Apo E(Cys112Arg)	87	1	Methionine synthase(A2756G/Asp919Gly)				4.33	-99
2	0.0026	31	1	Apo E(Cys112Arg)	88	12	IL-10(C-819T)				4.24	-99
2	0.001	31	1	Apo E(Cys112Arg)	96	23	LDL receptor related protein(C766T)				4.37	-99
2	0.0015	31	1	Apo E(Cys112Arg)	98	3	PGC-1(G1564A/Gly482Ser)				4.33	-99
3	0.0086	40	12	beta3 adrenoreceptor(Tp84Arg)	49	23	GlycoproteinVI(Ser219Pro)	75	12	LTA(C804A/Thr28Asn)	9.48	-13.23
3	0.0084	49	23	GlycoproteinVI(Ser219Pro)	68	3	bradykinin B2 receptor(C-58T)	75	12	LTA(C804A/Thr28Asn)	8.68	-99

負の遺伝子多型セット群

【0122】

【表 4-2】

Num SNP/Frag	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	Kal	Odds
3	00354	1	3 ABCA1	3	3 ACE	3 ACE	27	3 TGF beta	3 TGF beta	10.24	99
3	00582	3	3 ACE	76	3 ACE	3 ACE	67	23 Methionine synthase(A2756G/Asp819Giv)	23 Methionine synthase(A2756G/Asp819Giv)	10.02	12.6
3	00536	3	3 ACE	39	3 CRP(G1059G)	3 CRP(G1059G)	50	23 beta2 Adrenoreceptor(G78T)	23 beta2 Adrenoreceptor(G78T)	9.67	7.19
3	00347	23	12 IRS-1	51	12 glycoprotein Ia(G807T)	12 glycoprotein Ia(G807T)	74	12 LTA(A252G)	12 LTA(A252G)	9.44	99
2	00416	23	12 IRS-1	74	12 LTA(A252G)	12 LTA(A252G)	53	12 beta-adrenergic receptor(A48G)	12 beta-adrenergic receptor(A48G)	9.06	11.57
3	00289	23	12 IRS-1	51	12 glycoprotein Ia(G807T)	12 glycoprotein Ia(G807T)	90	23 beta2 Adrenoreceptor(G78T)	23 beta2 Adrenoreceptor(G78T)	8.99	11.41
3	00403	3	3 ACE	42	1 Glutamate-cysteine ligase	1 Glutamate-cysteine ligase	77	3 Adiponectin(Q276T)	3 Adiponectin(Q276T)	7.48	99
3	00166	1	3 ABCA1	69	1 CD18(G1323T)	1 CD18(G1323T)	38	12 PON1(Gly192Arg)	12 PON1(Gly192Arg)	7.32	8.74
3	00312	29	12 GPIIb/IIIa(164G)	37	1 HPA-2(Thr145Met)	1 HPA-2(Thr145Met)	88	1 von Willebrand Factor (G-1051A)	1 von Willebrand Factor (G-1051A)	8.99	9.38
3	00323	1	3 ABCA1	3	3 ACE	3 ACE	77	3 Adiponectin(Q276T)	3 Adiponectin(Q276T)	8.94	99
3	00233	1	3 ABCA1	37	1 HPA-2(Thr145Met)	1 HPA-2(Thr145Met)	67	3 GP Ia(G873A)	3 GP Ia(G873A)	8.94	99
3	0031	1	3 ABCA1	21	23 connexin37	23 connexin37	12	12 Thrombomodulin	12 Thrombomodulin	8.8	99
3	00245	1	3 ABCA1	3	3 ACE	3 ACE	54	3 interalectin(C-834G)	3 interalectin(C-834G)	8.49	99
2	00203	12	12 Thrombomodulin	54	3 interalectin(C-834G)	3 interalectin(C-834G)	77	3 Adiponectin(Q276T)	3 Adiponectin(Q276T)	5.7	99
2	00228	79	1 RAGE(Gly82Ser)	90	3 IL-18(G-137G)	3 IL-18(G-137G)	79	1 RAGE(Gly82Ser)	1 RAGE(Gly82Ser)	4.77	99
2	00124	3	3 ACE	79	1 RAGE(Gly82Ser)	1 RAGE(Gly82Ser)	54	3 interalectin(C-834G)	3 interalectin(C-834G)	4.72	99
2	00212	36	3 alpha-Fib(Thr312Ala)	54	3 interalectin(C-834G)	3 interalectin(C-834G)	77	3 Adiponectin(Q276T)	3 Adiponectin(Q276T)	4.52	99
1	00162	20	3 glycogen synthase	77	3 Adiponectin(Q276T)	3 Adiponectin(Q276T)	80	1 C-O chemokine receptor 2(G180A)	1 C-O chemokine receptor 2(G180A)	4.5	99
2	00279	68	1 bradykinin B2 receptor(C-58T)	80	1 C-O chemokine receptor 2(G180A)	1 C-O chemokine receptor 2(G180A)	25	1 PAI-1	1 PAI-1	4.1	99
2	00141	12	12 Thrombomodulin	25	1 PAI-1	1 PAI-1	28	12 angiotensinogen(704c)	12 angiotensinogen(704c)	6.38	99
2	00183	23	12 IRS-1	28	12 angiotensinogen(704c)	12 angiotensinogen(704c)	44	3 CETP(Arg45Glu)	3 CETP(Arg45Glu)	9.06	11.57
3	00401	23	12 IRS-1	44	3 CETP(Arg45Glu)	3 CETP(Arg45Glu)	47	3 TNF-alpha	3 TNF-alpha	9.06	11.57
3	00416	23	12 IRS-1	47	3 TNF-alpha	3 TNF-alpha	53	12 beta-adrenergic receptor(A48G)	12 beta-adrenergic receptor(A48G)	7.12	9.51
3	00411	23	12 IRS-1	53	12 beta-adrenergic receptor(A48G)	12 beta-adrenergic receptor(A48G)	70	23 adiponectin(T84Q)	23 adiponectin(T84Q)	8.6	11.09
3	0031	23	12 IRS-1	70	23 adiponectin(T84Q)	23 adiponectin(T84Q)					
3	00386	23	12 IRS-1								

正の遺伝子多型又はそのセット群

【0123】

【表5-1】

Num	SNP	Freq	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	Kd	Odds
3	0.0236	13	3	FactorXII		68	3	bradykinin B2 receptor(G-58T)	90	12	IL-18(G-137C)	17.58	-12.79
3	0.0185	25	3	PAI-1		43	1	microsome triglyceride transfer protein(G-493T)	88	23	LDL receptor related protein(G766T)	14.28	-18.84
3	0.0454	33	1	MCP-1(A-2518C)		77	12	Adiponectin(G276T)	89	3	von Willebrand Factor (G-1051A)	14.27	-6.01
2	0.0112	10	12	GPIIb/IIIa		18	23	serotonin 2A receptor	88			13.49	-9.89
3	0.0223	25	3	PAI-1		50	1	beta2 Adrenoreceptor(G18T)	88	23	LDL receptor related protein(G766T)	12.78	-6.4
3	0.0266	5	3	Enos288		5	3	Enos288	80	12	IL-18(G-137C)	12.59	-7.54
3	0.0235	88	3	bradykinin B2 receptor(G-58T)		69	12	CD18(G1323T)	78	3	endothelin-1(G5605T)	12.38	-9.78
3	0.0139	73	1	VEGF(G-634G)		88	3	von Willebrand Factor (G-1051A)	90	12	IL-18(G-137C)	11.24	-8.14
3	0.0082	30	3	beta Fibrin(G148T)		38	3	POM1(Gv182A)	64	1	interleukin8(G-834G)	10.9	-8.9
3	0.0102	33	1	MCP-1(A-2518C)		36	1	alpha-FibTh(312A)	88	23	LDL receptor related protein(G766T)	10.9	-8.93
3	0.0065	30	3	beta Fibrin(G148T)		54	1	interleukin8(G-834G)	88	1	IL-18(G-607A)	10.84	-8.89
3	0.0314	4	1	Alfa estrogen receptor		55	3	MPD(G-463A)	88	3	bradykinin B2 receptor(G-58T)	10	-8.47
3	0.0287	4	1	Alfa estrogen receptor		43	1	microsome triglyceride transfer protein(G-493T)	88	3	bradykinin B2 receptor(G-58T)	9.84	-6.39
3	0.0063	13	3	FactorXII		68	3	bradykinin B2 receptor(G-58T)	84	23	interleukin 1 beta(C3953T)	8	-8.9
3	0.0178	25	3	PAI-1		71	1	VEGF(G-634G)	88	3	von Willebrand Factor (G-1051A)	8.99	-8.9
3	0.0138	25	3	PAI-1		38	3	POM1(Gv182A)	88	23	LDL receptor related protein(G766T)	8.92	-7.77
3	0.0136	4	1	Alfa estrogen receptor		28	23	Enos 298	96	23	LDL receptor related protein(G766T)	8.69	-8.9
3	0.004	4	1	Alfa estrogen receptor		28	23	Enos 298	96	23	LDL receptor related protein(G766T)	8.69	-8.9
3	0.0094	13	3	FactorXII		64	12	TNF-alpha(G-238A)	82	1	interleukin10(G-1082A)	7.82	-11.47
3	0.0138	13	3	FactorXII		49	23	GlycoproteinVI(Ser219Pro)	76	12	Thrombospondin4(G1186C/Ala387Pro)	7.81	-11.47
3	0.0174	25	3	PAI-1		71	3	resistin(ATG repeat)	26	23	Enos 298	7.7	-11.34
3	0.0174	25	3	PAI-1		71	3	resistin(ATG repeat)	26	23	Enos 298	7.7	-11.34
3	0.0195	40	12	beta3 adrenoceptor(Tp64A)		53	23	beta-adrenoreceptor(A46G)	70	1	adiponectin(T94G)	7.67	-11.07
3	0.0058	4	1	Alfa estrogen receptor		48	23	GlycoproteinVI(Ser219Pro)	83	1	GYP2C3 3(Lu3589le)	7.49	-11.07
3	0.0133	40	12	beta3 adrenoceptor(Tp64A)		49	23	GlycoproteinVI(Ser219Pro)	77	12	Adiponectin(G276T)	7.31	-8.95
3	0.0155	33	3	FactorXII		84	23	interleukin 1 beta(C3953T)	93	12	Thrombospondin4(G1186C/Ala387Pro)	7.01	-8.64
3	0.0192	33	1	MCP-1(A-2518C)		52	23	matrix promoter(A-181G)	88	23	LDL receptor related protein(G766T)	6.88	-8.55
3	0.0211	33	1	MCP-1(A-2518C)		48	23	CAM1(E469K)	88	23	LDL receptor related protein(G766T)	6.88	-8.55
3	0.013	33	1	MCP-1(A-2518C)		73	1	VEGF(G-634G)	88	1	IL-18(G-607A)	6.7	-8.42
2	0.0055	25	3	PAI-1		42	3	Glutamate-cysteine ligase				6.54	-8.9
2	0.0045	17	1	fractalkine receptor		22	1	E-selectin				4.44	-8.9
2	0.0045	31	1	Apo E(Cys112Arg)		77	12	Adiponectin(G276T)				4.42	-8.9
3	0.0052	4	1	Alfa estrogen receptor		8	3	Thrombospondin4(G1186C/Ala387Pro)	48	23	GlycoproteinVI(Ser219Pro)	7.43	-11
3	0.0048	4	1	Alfa estrogen receptor		12	3	HUMPOA	49	23	GlycoproteinVI(Ser219Pro)	7.43	-11
3	0.0258	4	1	Alfa estrogen receptor		18	23	serotonin 2A receptor	90	12	IL-18(G-137C)	10.87	-8.77
3	0.0059	4	1	Alfa estrogen receptor		20	12	glycogen synthase	49	23	GlycoproteinVI(Ser219Pro)	7.43	-11
3	0.0158	4	1	Alfa estrogen receptor		26	23	Enos 298	65	3	MPD(G-463A)	6.8	-10.23
3	0.0192	4	1	Alfa estrogen receptor		26	23	Enos 298	83	1	GYP2C3 3(Lu3589le)	7.47	-11.05
3	0.0072	4	1	Alfa estrogen receptor		26	23	Enos 298	88	1	IL-18(G-607A)	7.24	-10.78
2	0.0046	4	1	Alfa estrogen receptor		30	3	beta Fibrin(G148T)				6.48	-8.9
3	0.0185	4	1	Alfa estrogen receptor		38	3	POM1(Gv182A)	68	3	bradykinin B2 receptor(G-58T)	6.3	-7.38
3	0.0052	4	1	Alfa estrogen receptor		49	23	GlycoproteinVI(Ser219Pro)	50	1	beta2 Adrenoreceptor(G18T)	7.37	-10.82
3	0.0047	4	1	Alfa estrogen receptor		49	23	GlycoproteinVI(Ser219Pro)	55	3	MPD(G-463A)	6.85	-10.29
3	0.0056	4	1	Alfa estrogen receptor		48	23	GlycoproteinVI(Ser219Pro)	69	12	CD18(G1323T)	7.35	-10.9
3	0.0057	4	1	Alfa estrogen receptor		48	23	GlycoproteinVI(Ser219Pro)	71	3	resistin(ATG repeat)	7.07	-10.56
12	GPIIb/IIIa	10	12	GPIIb/IIIa		21	1	comavix37				8.92	-8.9
2	0.0033	10	12	GPIIb/IIIa		37	23	HPA-2(Thr145Met)				6.52	-8.9
2	0.0045	17	1	fractalkine receptor		29	3	GP1a1(148G)				4.36	-8.9
2	0.0045	17	1	fractalkine receptor		35	1	E-selectin(Ser128Arg)				4.43	-8.9
2	0.0028	17	1	fractalkine receptor		64	1	interleukin8(G-834G)				4.3	-8.9
2	0.0036	17	1	fractalkine receptor		78	3	RAQ5(Gv82Ser)				4.32	-8.9
3	0.0037	25	3	PAI-1		29	3	GP1a1(148G)	30	3	beta Fibrin(G148T)	8.93	-8.9
2	0.004	25	3	PAI-1		30	3	beta Fibrin(G148T)				8.95	-8.9
3	0.0068	25	3	PAI-1		38	3	POM1(Gv182A)	76	12	Thrombospondin4(G1186C/Ala387Pro)	6.87	-8.9
2	0.0019	25	3	PAI-1		56	12	HANP(T2238G)	96	23	LDL receptor related protein(G766T)	4.35	-8.9
3	0.01	25	3	PAI-1		67	3	GP1a1(148G)	88	23	LDL receptor related protein(G766T)	7.74	-11.39
3	0.0034	25	3	PAI-1		73	1	VEGF(G-634G)	88	23	LDL receptor related protein(G766T)	6.88	-8.9
3	0.0178	25	3	PAI-1		76	12	Thrombospondin4(G1186C/Ala387Pro)	93	12	Thrombospondin4(G1186C/Ala387Pro)	7.21	-10.74
3	0.0101	30	3	beta Fibrin(G148T)		38	3	POM1(Gv182A)	88	12	PGC-1(G1564A/Gv4295E)	7.56	-11.17
3	0.0103	30	3	beta Fibrin(G148T)		82	1	interleukin10(G-1082A)	89	1	IL-18(G-607A)	7.44	-11.01
2	0.003	31	1	Apo E(Cys112Arg)		48	23	ICAM1(E469K)				4.22	-8.9
2	0.0037	31	1	Apo E(Cys112Arg)		53	23	beta-adrenoreceptor(A46G)				4.32	-8.9
2	0.0034	31	1	Apo E(Cys112Arg)		87	1	Methionine synthase(A2156G/Asp91Gly)				4.33	-8.9
2	0.0015	31	1	Apo E(Cys112Arg)		88	3	von Willebrand Factor (G-1051A)				4.41	-8.9
2	0.001	31	1	Apo E(Cys112Arg)		96	23	LDL receptor related protein(G766T)				4.37	-8.9
3	0.0153	33	1	MCP-1(A-2518C)		52	23	matrix promoter(A-181G)	53	23	beta-adrenoreceptor(A46G)	6.7	-8.42
2	0.0047	33	1	MCP-1(A-2518C)		64	12	TNF-alpha(G-238A)				4.28	-8.9

負の遺伝子多型セット群

負の遺伝子多型セット群

【0124】

【表5-2】

Num	SNP	Freq	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	Ka	Odde
3	0.0536	3	3	ACE	3	3	3	ACE	9.87	7.19
3	0.0348	23	12	IRS-1	3	3	3	ACE	9.53	8.93
3	0.0329	3	3	ACE	3	3	3	ACE	9.21	8.94
2	0.0417	23	12	IRS-1	3	3	3	ACE	9.18	11.88
3	0.0403	3	3	ACE	3	3	3	ACE	8.89	11.41
3	0.0281	1	3	ABCA1	3	3	3	ACE	8.58	8.93
3	0.0461	1	3	ABCA1	3	3	3	ACE	7.87	6.2
3	0.0387	23	12	IRS-1	3	3	3	ACE	7.86	10.29
3	0.0397	55	12	MPO(G-483A)	3	3	3	ACE	7.71	6.14
3	0.0312	29	12	GPIIb(A1648G)	3	3	3	ACE	7.32	9.74
3	0.0223	1	3	ABCA1	3	3	3	ACE	6.99	9.38
3	0.0233	1	3	ABCA1	3	3	3	ACE	6.94	9.9
3	0.0366	29	12	GPIIb(A1648G)	3	3	3	ACE	6.84	9.9
3	0.033	29	12	GPIIb(A1648G)	3	3	3	ACE	6.66	9.27
3	0.0336	1	3	ABCA1	3	3	3	ACE	6.82	9.9
3	0.0245	1	3	ABCA1	3	3	3	ACE	6.8	8.9
3	0.0254	12	12	Thrombomodulin	3	3	3	ACE	6.66	9.9
2	0.0203	12	12	Thrombomodulin	3	3	3	ACE	6.49	9.9
2	0.0228	78	1	RAGE(Gly25Ser)	3	3	3	ACE	4.52	8.9
1	0.0162	20	3	glycogen synthase	3	3	3	ACE	5.7	8.9
2	0.0278	68	1	bradykinin B2 receptor(G-58T)	3	3	3	ACE	4.5	9.9
2	0.0149	55	12	MPO(G-463A)	3	3	3	ACE	4.49	9.9
2	0.0141	12	12	Thrombomodulin	3	3	3	ACE	4.1	9.9
3	0.0443	3	3	ACE	3	3	3	ACE	8.79	6.71
2	0.0124	3	3	ACE	3	3	3	ACE	4.71	9.9
2	0.0183	23	12	IRS-1	3	3	3	ACE	6.38	9.9
3	0.0288	23	12	IRS-1	3	3	3	ACE	7.38	9.9
3	0.034	23	12	IRS-1	3	3	3	ACE	6.74	9.11
3	0.0299	23	12	IRS-1	3	3	3	ACE	6.87	9.04
3	0.0299	23	12	IRS-1	3	3	3	ACE	8.75	9.13
3	0.0324	23	12	IRS-1	3	3	3	ACE	6.79	8.9
3	0.0345	23	12	IRS-1	3	3	3	ACE	6.85	9.02
3	0.0327	23	12	IRS-1	3	3	3	ACE	6.85	9.9
3	0.0401	23	12	IRS-1	3	3	3	ACE	9	11.51
3	0.0402	23	12	IRS-1	3	3	3	ACE	9.1	11.82
3	0.0416	23	12	IRS-1	3	3	3	ACE	9.06	11.57
3	0.0416	23	12	IRS-1	3	3	3	ACE	9.16	11.68
3	0.0411	23	12	IRS-1	3	3	3	ACE	9.08	11.57
3	0.0411	23	12	IRS-1	3	3	3	ACE	9.16	11.88
3	0.0372	23	12	IRS-1	3	3	3	ACE	8.99	9.37
3	0.0347	23	12	IRS-1	3	3	3	ACE	8.44	9.9
3	0.0386	23	12	IRS-1	3	3	3	ACE	8.9	11.09
3	0.0387	23	12	IRS-1	3	3	3	ACE	6.7	11.2
2	0.0416	23	12	IRS-1	3	3	3	ACE	8.08	11.57

正の遺伝子多型又はそのセット群

【0125】

【表 6-1】

[illegible]

負の遺伝子多型セプト群

【 0 1 2 6 】

【表 6-2】

Num	SNP	Freq	SNP-No	Gene	SNP-No	Gene	SNP-No	Gene	SNP-No	Gene	Kai	Days
1	0.006	8	12	HUM-PONA	30	12	beta F2(G148T)	31	3	Apo E(Oval12Arg)	19.08	5.23
1	0.0538	3	3	ACE	39	3	CRP(G159C)	60	23	beta2 Adrenoreceptor(G78T)	9.07	7.19
1	0.0328	3	3	ACE	8	23	HUM-PONA	32	23	MTFR(RC87T)	9.21	6.84
2	0.0417	23	12	IRS-1	75	23	LTA(G804A)(Thr284Ser)				9.16	1.68
3	0.0405	3	3	ACE	43	1	Glutamate-cysteine lyase	50	23	beta2 Adrenoreceptor(G78T)	9.99	1.41
3	0.0523	29	12	GP(A1646C)	37	1	HPA-2(Thr145Met)	78	12	endothelin-1(G1665T)	8.95	5.17
3	0.0281	1	3	ABCA1	24	1	PAI-1	63	1	beta-adrenergic receptor(A48C)	8.88	9.9
3	0.0397	55	12	GP(G-453A)	66	3	IL-18(G-607A)				7.21	8.14
2	0.0401	28	12	GP(A1646C)	38	12	PON1(Gly102Arg)	84	1	interleukin 1 beta(G1553T)	7.42	5.88
3	0.0503	12	12	Thrombomodulin	30	1	beta-adrenergic receptor(A48C)	88	1	von Willebrand Factor (G-1051A)	6.99	9.38
3	0.0323	1	3	ABCA1	3	3	ACE	88	1	Adiponectin(G278T)	6.84	9.9
3	0.0223	1	3	ABCA1	37	1	HPA-2(Thr145Met)	77	23	PGC-(G1564A)(G4425Ser)	6.88	6.67
3	0.0401	38	3	alpha-Fib(Thr312Ala)	31	1	Thrombospondin(A571G)	88	23	PGC-(G1564A)(G4425Ser)	6.84	9.9
3	0.031	1	3	ABCA1	21	23	GammaS	67	3	IL-18(G-187C)	6.82	9.9
3	0.0338	1	3	ABCA1	80	3	IL-18(G-607A)	68	12	IL-18(G-187C)	6.82	9.9
3	0.0245	1	3	ABCA1	3	3	ACE	12	12	Thrombomodulin	6.48	9.9
2	0.0203	12	12	Thrombomodulin	64	3	Interleukin(G-834G)				6.71	9.9
2	0.0226	79	1	RAGE(Gly42Ser)	80	3	IL-18(G-137C)				4.72	9.9
2	0.0212	38	3	alpha-Fib(Thr312Ala)	54	3	Interleukin(G-834G)				4.82	9.9
1	0.0182	20	3	Myosin synthase							4.45	6.6
2	0.0279	68	1	bradykinin B2 receptor(G-58T)	77	3	Adiponectin(G278T)				4.48	9.9
2	0.0141	55	12	MPQ(G-463A)	89	3	CD18(G1323T)				4.1	9.9
2	0.0149	12	12	Thrombomodulin	80	1	O-C chemopline receptor 2(G190A)				8.75	5.15
3	0.0433	3	3	ACE	8	12	HUM-PONA	31	3	Apo E(Oval12Arg)	8.78	6.71
3	0.0443	3	3	ACE	37	1	HPA-2(Thr145Met)	60	23	beta2 Adrenoreceptor(G78T)	4.77	9.9
2	0.0134	3	3	ACE	79	1	RAGE(Gly42Ser)				6.38	9.9
2	0.0183	23	12	IRS-1	25	1	PAI-1	66	3	HANP(T238C)	6.74	9.11
3	0.0384	23	12	IRS-1	27	23	TOF beta	74	12	LTA(A257C)	6.67	9.04
3	0.0293	23	12	IRS-1	27	23	TOF beta	75	23	LTA(G804A)(Thr284Ser)	6.76	9.13
3	0.0293	23	12	IRS-1	27	23	TOF beta	84	1	interleukin 1 beta(G1553T)	6.95	9.02
3	0.0324	23	12	IRS-1	27	23	TOF beta	94	12	QYF3A4(A-290C)	6.95	9.02
3	0.0345	23	12	IRS-1	27	23	TOF beta	93	23	PGC-(G1302A)(Thr394Thr)	6.95	9.9
3	0.0327	23	12	IRS-1	27	23	TOF beta	74	12	LTA(A257C)	6.1	11.31
3	0.0401	23	12	IRS-1	28	12	angiotensinogen(1704C)	74	23	LTA(G804A)(Thr284Ser)	6.1	11.62
3	0.0402	23	12	IRS-1	28	12	angiotensinogen(1704C)	74	12	LTA(A257C)	6.08	11.57
3	0.0416	23	12	IRS-1	44	3	CEP1A45(Glu)	74	12	LTA(A257C)	6.16	11.68
3	0.0416	23	12	IRS-1	44	3	CEP1A45(Glu)	75	23	LTA(G804A)(Thr284Ser)	6.08	11.68
3	0.0411	23	12	IRS-1	47	3	TNF-alpha	74	12	LTA(A257C)	6.16	11.68
3	0.0411	23	12	IRS-1	47	3	TNF-alpha	75	23	LTA(G804A)(Thr284Ser)	6.16	11.68
3	0.0385	23	12	IRS-1	70	23	adiponectin(T84G)	75	23	LTA(G804A)(Thr284Ser)	6.1	11.2
3	0.0387	23	12	IRS-1	70	23	adiponectin(T84G)	75	23	LTA(G804A)(Thr284Ser)	6.1	11.2
2	0.0416	23	12	IRS-1	74	12	LTA(A257C)				9.05	11.71
3	0.0312	29	12	GP(A1646C)	37	1	HPA-2(Thr145Met)	38	12	PON1(Gly102Arg)	7.32	8.74

正の遺伝子多型又はそのセットは

【0127】

【表7-1】

Num	SNP	Freq	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	Kal	Odds
3	0.0235	13	Factor XII		80	3	bradykinin B2 receptor (G-587)		90	12	IL-18(G-1370)	17.88	-12.79
3	0.0185	25	3 PAI-1		81	3	bradykinin B2 receptor related protein (G-4937)		98	23	LDL receptor related protein (G7887)	14.28	-10.54
3	0.0577	4	1 Alfa estrogen receptor		82	3	microsomal triglyceride transfer protein (G-4937)		40	12	beta2 adrenoreceptor (G7844A)	14.28	-4.38
3	0.0423	33	1 MCP-1(A-2518G)		83	3	glycophorin (G7807T)		70	3	adiponectin (T94G)	14.18	-4.38
3	0.0471	33	1 MCP-1(A-2518G)		84	3	E-selectin (Ser128A)		88	3	von Willebrand Factor (G-1051A)	14.1	-3.93
2	0.0112	10	12 GP1b/IIIa		85	23	serotonin 2A receptor		88	3	von Willebrand Factor (G-1051A)	14.04	-5.35
3	0.0225	25	3 PAI-1		86	1	beta2 Adrenoreceptor (G787)		96	23	LDL receptor related protein (G7887)	13.69	-4.9
3	0.0235	68	3 bradykinin B2 receptor (G-587)		87	12	CD18(G1323T)		88	3	endothelin-1 (G5885T)	12.78	-4.4
3	0.0139	73	1 VEGF(G-834G)		88	3	von Willebrand Factor (G-1051A)		88	3	endothelin-1 (G5885T)	12.39	-6.76
3	0.0032	30	3 beta FII(G148T)		89	3	PON1(G192A)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	11.24	-9.14
3	0.0102	33	1 MCP-1(A-2518G)		90	3	1 p115-FII(Thr312Ala)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	10.8	-8.93
3	0.0391	4	1 Alfa estrogen receptor		91	1	PPAR gamma		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	10.8	-8.93
3	0.0238	4	1 Alfa estrogen receptor		92	3	Thrombospondin		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	10.8	-8.93
3	0.0243	33	1 MCP-1(A-2518G)		93	3	1 p115-FII(Thr312Ala)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	10.4	-4.88
3	0.0449	33	1 MCP-1(A-2518G)		94	23	beta-2-adrenoreceptor (A46G)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	9.46	-4.88
3	0.0093	13	3 Factor XII		95	3	bradykinin B2 receptor (G-587)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.0078	25	3 PAI-1		96	3	VEGF(G-834G)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.0323	33	1 MCP-1(A-2518G)		97	1	E-selectin (Ser128A)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.0321	73	1 VEGF(G-834G)		98	3	Adrenomedullin (G218T)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.0043	13	3 Factor XII		99	12	TNF-alfa (G-238A)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.0112	13	3 Factor XII		100	23	Glycophorin (G218T)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
2	0.0259	25	3 PAI-1		101	3	1 VEGF(G-834G)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.0284	25	3 PAI-1		102	3	1 VEGF(G-834G)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.0244	13	3 Factor XII		103	3	1 TGF beta		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.0192	33	1 MCP-1(A-2518G)		104	23	interleukin promoter (A-181G)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.0418	4	1 Alfa estrogen receptor		105	3	3 GP IIb/IIIa		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.0098	25	3 PAI-1		106	3	PON1(G192A)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
2	0.0055	25	3 PAI-1		107	3	3 Guanine-nucleotide exchange factor		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
2	0.0045	17	1 fractalkine receptor		108	2	1 E-selectin		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
2	0.0015	31	1 Apo E(Oval12A)		109	3	3 von Willebrand Factor (G-1051A)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.0174	4	1 Alfa estrogen receptor		110	3	3 HMPONIA		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.0258	4	1 Alfa estrogen receptor		111	23	serotonin 2A receptor		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.0192	4	1 Alfa estrogen receptor		112	23	Enos 288		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.004	4	1 Alfa estrogen receptor		113	3	beta FII(G148T)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.0048	4	1 Alfa estrogen receptor		114	3	PON1(G192A)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.0138	4	1 Alfa estrogen receptor		115	12	glycophorin (G7807T)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.0283	4	1 Alfa estrogen receptor		116	3	GP IIb/IIIa		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.0013	4	1 Alfa estrogen receptor		117	3	GP IIb/IIIa		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.0114	4	1 Alfa estrogen receptor		118	3	LDL receptor related protein (G7887)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.0098	4	1 Alfa estrogen receptor		119	3	3 HPA-2(Thr141Met)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
2	0.0033	10	12 GP1b/IIIa		120	3	PON1(G192A)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
2	0.0059	10	12 GP1b/IIIa		121	3	3 GP1b/IIIa		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
2	0.0049	17	1 fractalkine receptor		122	3	1 E-selectin (Ser128A)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
2	0.0045	17	1 fractalkine receptor		123	3	1 E-selectin (G-834G)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
2	0.0028	17	1 fractalkine receptor		124	3	3 adenosine deaminase		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
2	0.0027	17	1 fractalkine receptor		125	3	3 adenosine deaminase		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
2	0.0036	17	1 fractalkine receptor		126	3	3 GP1b/IIIa		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.0037	25	3 PAI-1		127	3	PON1(G192A)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.024	25	3 PAI-1		128	3	beta FII(G148T)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.0241	25	3 PAI-1		129	3	GP1b/IIIa		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
2	0.004	25	3 PAI-1		130	3	GP1b/IIIa		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.0259	25	3 PAI-1		131	3	GP1b/IIIa		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.0185	25	3 PAI-1		132	3	GP1b/IIIa		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.0259	25	3 PAI-1		133	3	GP1b/IIIa		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
2	0.0019	25	3 PAI-1		134	3	GP1b/IIIa		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.01	25	3 PAI-1		135	3	GP1b/IIIa		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.0054	25	3 PAI-1		136	3	GP1b/IIIa		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.0124	30	3 beta FII(G148T)		137	3	beta FII(G148T)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.0138	30	3 beta FII(G148T)		138	3	beta FII(G148T)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.011	30	3 beta FII(G148T)		139	3	beta FII(G148T)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
2	0.005	31	1 Apo E(Oval12A)		140	3	beta FII(G148T)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
2	0.0037	31	1 Apo E(Oval12A)		141	3	beta FII(G148T)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
2	0.0026	31	1 Apo E(Oval12A)		142	3	beta FII(G148T)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
2	0.001	31	1 Apo E(Oval12A)		143	3	beta FII(G148T)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
2	0.0019	31	1 Apo E(Oval12A)		144	3	beta FII(G148T)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.0057	33	1 MCP-1(A-2518G)		145	3	beta FII(G148T)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.0058	33	1 MCP-1(A-2518G)		146	3	beta FII(G148T)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.0439	33	1 MCP-1(A-2518G)		147	3	beta FII(G148T)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.0153	33	1 MCP-1(A-2518G)		148	3	beta FII(G148T)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.0375	33	1 MCP-1(A-2518G)		149	3	beta FII(G148T)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
2	0.0047	33	1 MCP-1(A-2518G)		150	3	beta FII(G148T)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
3	0.0486	33	1 MCP-1(A-2518G)		151	3	beta FII(G148T)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9
2	0.0058	33	1 MCP-1(A-2518G)		152	3	beta FII(G148T)		88	3	LDL receptor related protein (G7887)	8.99	-4.9

員の遺伝子多型セット群

員の遺伝子多型セット群

【0128】

【表 7-2】

Nim	SNP	SNP-Freq	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	Kol	Odds
3	0.1008		8	12 HUMPONA		30	12 beta-Fib(G148T)		15.08	5.33
3	0.1164		3	3 ACE		33	3 MCP-1(A-2518G)		12.29	4.44
3	0.0338		3	3 ACE		39	3 GPR(G1095G)		8.71	3.10
3	0.0597		1	3 ABCA1		80	3 O-G Chemokine receptor 2(G180A)		8.61	3.10
3	0.0329		3	3 ACE		8	12 HUMPONA		8.21	3.10
2	0.0416		23	12 IRS-1		74	12 LTA(A232G)		8.08	1.57
3	0.0727		53	1 beta-adrenergic receptor(A46G)		67	12 GP Ia(G873A)		8.01	4.4
3	0.0403		3	3 ACE		42	1 Glutamate-cystine lyase		8.88	11.41
3	0.0419		33	3 MCP-1(A-2518G)		75	1 LTA(G804A)(Thr28Asn)		8.87	6.77
3	0.0523		29	12 GP Ia(A1648G)		37	1 HPA-2(Thr145Met)		8.85	6.17
3	0.0281		1	3 ABCA1		25	1 PAI-1		8.58	6.9
3	0.0332		29	12 GP Ia(A1648G)		39	3 GPR(G1095G)		8.48	4.24
3	0.0165		8	12 HUMPONA		80	3 IL-18(G-137G)		8.38	4.22
3	0.0388		33	3 MCP-1(A-2518G)		67	12 GP Ia(G873A)		7.2	9.63
3	0.0503		12	12 Thrombomodulin		53	1 beta-adrenergic receptor(A46G)		7.12	5.77
3	0.0223		1	3 ABCA1		37	1 HPA-2(Thr145Met)		6.89	9.38
3	0.0233		1	3 ABCA1		37	1 HPA-2(Thr145Met)		6.84	4.38
3	0.0373		1	3 ABCA1		37	1 HPA-2(Thr145Met)		6.81	4.38
3	0.0342		12	12 Thrombomodulin		40	3 beta3 Adrenergic receptor(Thr84Arg)		6.78	4.41
3	0.0443		55	12 MCP-1(G-453A)		79	12 MCP-1(G923Ser)		6.87	4.53
3	0.0705		3	3 ACE		67	12 GP Ia(G873A)		6.81	4.38
3	0.0596		81	3 Acetate(A1648G)		71	23 reticulin(G repeat)		6.78	4.38
2	0.0272		12	12 Thrombomodulin		64	1 LTA(G804A)(Thr28Asn)		6.49	8.9
2	0.0203		12	12 Thrombomodulin		64	3 Interleukin(G-834G)		4.72	8.9
2	0.0212		36	3 alpha-Fib(Thr121Ala)		64	3 Interleukin(G-834G)		4.52	8.9
1	0.0162		20	3 Myogen synthase		71	23 reticulin(G repeat)		4.5	8.9
2	0.0278		68	1 beta3 Adrenergic receptor(A46G)		77	3 Adiponectin(G276T)		4.49	8.9
2	0.0149		55	12 MCP-1(G-453A)		69	3 CO18(G1323T)		4.49	8.9
3	0.0245		1	3 ABCA1		3	3 ACE		4.49	8.9
3	0.0439		3	3 ACE		8	12 HUMPONA		4.49	8.9
3	0.1024		8	12 HUMPONA		37	1 HPA-2(Thr145Met)		4.49	8.9
3	0.1037		8	12 HUMPONA		10	3 GP1bIIa		4.49	8.9
3	0.1007		8	12 HUMPONA		15	12 MCP-12		4.49	8.9
3	0.1022		8	12 HUMPONA		21	12 connexin37		4.49	8.9
3	0.0588		8	12 HUMPONA		24	12 A72-receptor		4.49	8.9
2	0.0339		8	12 HUMPONA		28	1 Ena 288		4.49	8.9
2	0.0193		23	12 IRS-1		31	3 Ace E(Ova112Arg)		4.49	8.9
2	0.0334		23	12 IRS-1		25	1 PAI-1		4.49	8.9
3	0.0293		23	12 IRS-1		27	23 TGF beta		4.49	8.9
3	0.0374		23	12 IRS-1		27	23 TGF beta		4.49	8.9
3	0.0343		23	12 IRS-1		27	23 TGF beta		4.49	8.9
3	0.0401		29	12 GP Ia(A1648G)		28	12 Interleukin(104c)		4.49	8.9
2	0.0401		29	12 GP Ia(A1648G)		37	1 HPA-2(Thr145Met)		4.49	8.9
3	0.0475		28	12 GP Ia(A1648G)		38	12 PON1(Gy192Arg)		4.49	8.9
3	0.0366		29	12 GP Ia(A1648G)		47	1 Glutamate-cystine lyase		4.49	8.9
						67	12 GP Ia(G873A)		4.49	8.9
						78	12 endothelin-1(G158T)		4.49	8.9
						86	1 LUL-receptor related protein(G766T)		4.49	8.9

正の遺伝子多型又はそのセット群

【0129】

【表 8-1】

[illegible]

次の題を千回以上練習せよ

【0 1 3 0】

【表 8-2】

[illegible]

正の遺伝子多型又はそのセット群

【 0 1 3 1 】

【表 9-2】

3	0.047	33	1	100-1(A-25180)	44	3	CEP-350(G)	45	23	Isopropylamine(Ser441STOP)	6.81	-3.95
3	0.048	33	1	100-1(A-25180)	45	23	Isopropylamine(Ser441STOP)	45	23	Isopropylamine(Ser441STOP)	6.81	-3.95
3	0.051	33	1	100-1(A-25180)	50	1	beta2 adrenoceptor(G181)	73	1	VEGF(C-340)	7.17	-3.41
3	0.053	33	1	100-1(A-25180)	52	23	Isopropylamine(A-1810)	63	23	beta-adrenoceptor(A480)	6.7	-8.42
3	0.045	33	1	100-1(A-25180)	52	23	Isopropylamine(A-1810)	99	12	PDG-[G1544A(Gw482567)]	6.7	-8.42
3	0.049	33	1	100-1(A-25180)	53	23	Isopropylamine(A-1810)	88	3	beta2 adrenoceptor(A480)	9.45	-4.89
3	0.007	33	1	100-1(A-25180)	64	12	TRF-238A	85	12	Metoprolol(A51780)	4.48	-9.92
3	0.0135	33	1	100-1(A-25180)	73	1	VEGF(C-340)	85	12	Metoprolol(A51780)	6.43	-4.43
3	0.0098	40	12	beta3 adrenoceptor(Top4Arg)	49	23	Isopropylamine(Ser218Pro)	75	12	LYA(GP4A1(Ter24Am))	9.48	-15.35
3	0.0094	49	23	Isopropylamine(Ser218Pro)	68	3	beta2 adrenoceptor(G181)	75	12	LYA(GP4A1(Ter24Am))	9.48	-15.35
3	0.1474	69	3	beta2 adrenoceptor(G-587)	69	12	CD140(G18217)	75	12	LYA(GP4A1(Ter24Am))	10.41	-2.17
3	0.0585	69	3	beta2 adrenoceptor(G-587)	69	12	CD140(G18217)	90	12	LYA(G-1212)	7.42	-2.01
3	0.0549	69	3	beta2 adrenoceptor(G-587)	90	23	LYA(GP4A1(Ter24Am))	83	23	Thrombospondin(A51130)	8.71	-2.38
3	0.0917	73	1	VEGF(C-340)	73	23	Thrombospondin(G1987)	83	23	Thrombospondin(A51130)	10.02	-2.11
3	0.1577	73	1	VEGF(C-340)	73	23	Thrombospondin(G1987)	83	23	Thrombospondin(A51130)	9.23	-2.08
3	0.1577	73	1	VEGF(C-340)	83	23	Thrombospondin(G1987)	83	23	Thrombospondin(A51130)	9.23	-2.08
3	0.1374	73	1	VEGF(C-340)	83	23	Thrombospondin(G1987)	83	23	Thrombospondin(A51130)	9.23	-2.08
3	0.0491	73	1	VEGF(C-340)	83	12	LYA(G-1212)	83	23	Thrombospondin(A51130)	7.41	-2.27

【0133】

【表 9-3】

[illegible]

正の運任子多型又はそのせりと型

【表 9-4】

1	0.1481	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	37	1 HPA-2T10 (43Mn)	713	2.13
2	0.1321	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	41	3 Glucuronidase (G4377)	644	2.31
3	0.1111	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	42	3 Sialyl transferase (G4377)	645	2.31
4	0.0941	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	43	3 Sialyl transferase (G4377)	646	2.31
5	0.0941	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	44	3 Sialyl transferase (G4377)	647	2.31
6	0.1445	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	45	3 Sialyl transferase (G4377)	648	2.31
7	0.1112	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	46	3 Sialyl transferase (G4377)	649	2.31
8	0.1189	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	47	3 Sialyl transferase (G4377)	650	2.31
9	0.1189	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	48	3 Sialyl transferase (G4377)	651	2.31
10	0.0921	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	49	3 Sialyl transferase (G4377)	652	2.31
11	0.0921	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	50	3 Sialyl transferase (G4377)	653	2.31
12	0.0921	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	51	3 Sialyl transferase (G4377)	654	2.31
13	0.0921	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	52	3 Sialyl transferase (G4377)	655	2.31
14	0.0921	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	53	3 Sialyl transferase (G4377)	656	2.31
15	0.0921	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	54	3 Sialyl transferase (G4377)	657	2.31
16	0.0921	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	55	3 Sialyl transferase (G4377)	658	2.31
17	0.0921	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	56	3 Sialyl transferase (G4377)	659	2.31
18	0.0921	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	57	3 Sialyl transferase (G4377)	660	2.31
19	0.0921	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	58	3 Sialyl transferase (G4377)	661	2.31
20	0.0921	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	59	3 Sialyl transferase (G4377)	662	2.31
21	0.0921	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	60	3 Sialyl transferase (G4377)	663	2.31
22	0.0921	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	61	3 Sialyl transferase (G4377)	664	2.31
23	0.0921	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	62	3 Sialyl transferase (G4377)	665	2.31
24	0.0921	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	63	3 Sialyl transferase (G4377)	666	2.31
25	0.0921	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	64	3 Sialyl transferase (G4377)	667	2.31
26	0.0921	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	65	3 Sialyl transferase (G4377)	668	2.31
27	0.0921	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	66	3 Sialyl transferase (G4377)	669	2.31
28	0.0921	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	67	3 Sialyl transferase (G4377)	670	2.31
29	0.0921	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	68	3 Sialyl transferase (G4377)	671	2.31
30	0.0921	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	69	3 Sialyl transferase (G4377)	672	2.31
31	0.0921	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	70	3 Sialyl transferase (G4377)	673	2.31
32	0.0921	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	71	3 Sialyl transferase (G4377)	674	2.31
33	0.0921	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	72	3 Sialyl transferase (G4377)	675	2.31
34	0.0921	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	73	3 Sialyl transferase (G4377)	676	2.31
35	0.0921	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	74	3 Sialyl transferase (G4377)	677	2.31
36	0.0921	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	75	3 Sialyl transferase (G4377)	678	2.31
37	0.0921	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	76	3 Sialyl transferase (G4377)	679	2.31
38	0.0921	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	77	3 Sialyl transferase (G4377)	680	2.31
39	0.0921	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	78	3 Sialyl transferase (G4377)	681	2.31
40	0.0921	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	79	3 Sialyl transferase (G4377)	682	2.31
41	0.0921	3	3 ACE	33	3 MCP-1A-23180	80	3 Sialyl transferase (G4377)	683	2.31

【0 1 3 5】

表1～9において、各一行におけるSNP番号の組合せが、遺伝子多型のセットを示す

【 0 1 3 6 】

また、表1～9に示される各項目は次の事項を示す。即ち、Num_SNPとは、セットを構成する遺伝子多型の数を示す。Freqとは、遺伝子多型セットを有する人の割合を示す。SNP-Noとは、後で示す表28における遺伝子多型の番号(No.)を示す。Genotypeとは、各遺伝子多型の型を示す。1は遺伝子多型名において左側に表される多型のホモを、2はヘテロを、3は、右側に表される多型のホモを表す。例えば遺伝子多型が、MPO(G463A)のように示される場合、左側の多型のホモ(GG)を遺伝子型1、ヘテロ(GA)を遺伝子型2、右側の多型のホモ(AA)を遺伝子型3という。1 2は前記1と2とをまとめた遺伝子型、2 3は前記2と3とをまとめた遺伝子型を表す。Geneとは、上記遺伝子多型の番号に対応する遺伝子多型の名称を示す。Odds(オッズ比)とは、該当する

事象が対照グループと比べどれだけ起こりやすいかの指標である。オッズ比が2とはたとえば動脈硬化などが2倍起こりやすいことを示す。「オッズ比99」のものは、対照グループにその事象が全く起こらないことを示している。Kai（カイ二乗値）はその事象の起こる有意差をみる指標で、6.635以上は $P < 0.01$ に相当する。

【0137】

本発明の動脈硬化性疾患危険度判定用アレイは、検出用プローブとして、表10記載の遺伝子多型群、表11記載の遺伝子多型群、表12記載の遺伝子多型群、表13記載の遺伝子多型群、表14記載の遺伝子多型群、表15記載の遺伝子多型群、表16記載の遺伝子多型群、表17記載の遺伝子多型群、及び表18記載の遺伝子多型群から選択される1つの遺伝子多型群の半数以上、好ましくは6割以上、7割以上、8割以上、9割以上、より好ましくは全ての遺伝子多型に対する検出用プローブを有することが好ましい。

【0138】

【表 10】

SNP-No	Genotype	Odds=2.
13	3	7.839
68	3	6.039
75	12	5.672
73	1	5.338
55	3	5.141
93	23	4.499
33	1	4.451
4	1	3.467
40	12	3.376
25	3	2.98
77	12	2.762
90	12	2.742
74	12	2.677
38	3	2.603
29	3	2.32
99	12	1.926
69	12	1.773
50	1	1.631
35	1	1.588
96	23	1.485
53	23	1.15
45	23	1.019
30	3	0.997
10	12	0.974
80	3	0.95
54	1	0.909
83	1	0.908
48	1	0.848
86	12	0.826
49	23	0.816
76	23	0.688
82	12	0.645
18	23	0.414
27	1	0.394
89	12	0.366
11	1	0.344
98	12	0.342
12	3	0.297
41	12	0.291
70	3	0.29
51	1	0.283
67	3	0.283
52	23	0.272
44	3	0.26
37	23	0.25
26	23	0.239
5	3	0.238
78	3	0.197
36	12	0.192
42	3	0.188
17	1	0.171
8	3	0.165
20	12	0.165
23	3	0.165
85	12	0.152
64	12	0.122
84	23	0.061

【0139】

【表 11】

SNP-No	Genotype	Odds=3
68	3	6.383
13	3	5.635
4	1	4.077
33	1	3.827
25	3	3.274
96	23	2.603
73	1	2.226
88	1	2.226
77	12	2.104
45	23	1.961
24	1	1.925
31	12	1.925
53	23	1.898
40	12	1.748
90	12	1.491
18	23	1.274
70	3	1.274
30	3	1.273
50	1	1.259
27	1	1.223
38	3	1.162
10	12	1.062
78	3	0.982
49	23	0.938
89	12	0.895
43	1	0.857
64	12	0.712
36	1	0.692
55	3	0.676
67	3	0.622
42	3	0.598
51	12	0.546
29	3	0.544
98	12	0.509
52	23	0.487
44	3	0.476
17	1	0.476
87	12	0.464
69	1	0.462
11	1	0.427
83	1	0.416
54	1	0.407
82	1	0.398
35	1	0.36
12	3	0.253
75	23	0.233
37	23	0.229
26	23	0.204
97	12	0.198
41	12	0.153
39	23	0.153
85	12	0.126
84	23	0.124
22	1	0.079
8	3	0.071
99	3	0.068

【0140】

【表12】

SNP-No	Genotype	Odds=4
4	1	4.404
33	1	4.387
25	3	3.302
88	3	3.034
13	3	2.834
68	3	2.463
90	12	2.452
96	23	2.168
38	3	1.609
53	23	1.518
73	1	1.505
45	23	1.422
43	1	1.225
30	3	1.22
10	12	1.157
27	1	1.154
40	12	1.008
23	3	1.008
69	12	0.936
78	3	0.936
51	12	0.898
36	1	0.872
70	3	0.871
18	23	0.846
35	1	0.813
64	12	0.812
67	3	0.748
75	3	0.655
29	3	0.613
50	1	0.598
79	3	0.561
11	1	0.534
49	23	0.519
17	1	0.513
31	1	0.513
52	23	0.512
77	1	0.507
83	1	0.476
42	3	0.47
98	12	0.465
44	3	0.404
87	12	0.364
26	23	0.355
84	23	0.296
37	23	0.265
62	1	0.256
12	3	0.234
47	23	0.233
97	12	0.191
76	12	0.186
99	3	0.183
41	12	0.171
54	1	0.162
8	3	0.132
22	1	0.085
48	23	0.073
89	12	0.073
56	12	0.047

【0141】

【表13】

SNP-No	Genotype	Odds=5
33	1	4.008
4	1	3.525
88	3	2.98
25	3	2.87
68	3	2.818
73	1	2.355
96	23	2.319
90	12	2.241
13	3	2.205
10	12	1.353
30	3	1.346
43	1	1.314
49	23	1.259
38	3	1.2
77	12	1.143
53	23	1.119
86	1	1.117
82	1	0.964
64	12	0.855
69	12	0.836
40	12	0.81
18	23	0.8
50	1	0.797
78	3	0.773
26	23	0.657
51	12	0.655
76	12	0.627
52	23	0.595
29	3	0.573
48	23	0.545
35	1	0.525
17	1	0.513
31	1	0.513
42	3	0.47
54	1	0.463
70	1	0.427
55	3	0.419
36	1	0.408
85	12	0.367
71	3	0.359
21	1	0.321
5	3	0.311
62	1	0.298
84	23	0.282
93	23	0.271
37	23	0.256
83	1	0.25
8	3	0.203
22	1	0.103
79	3	0.103
87	1	0.085
56	12	0.066
12	3	0.063
20	12	0.063

【0142】

【表14】

SNP-No	Genotype	Odds=6
33	1	3.638
4	1	2.991
13	3	2.945
68	3	2.919
25	3	2.91
96	23	2.449
90	12	2.444
88	3	2.299
77	12	1.918
73	1	1.809
10	12	1.453
49	23	1.296
30	3	1.259
86	1	1.211
18	23	1.078
38	3	0.973
82	1	0.94
64	12	0.94
93	12	0.901
84	23	0.892
53	23	0.883
69	12	0.878
40	12	0.827
78	3	0.81
43	1	0.762
52	23	0.712
76	12	0.658
26	23	0.657
50	1	0.578
48	23	0.553
36	1	0.513
17	1	0.513
31	1	0.513
54	1	0.507
42	3	0.449
70	1	0.442
55	3	0.434
21	1	0.385
62	1	0.356
5	3	0.353
71	3	0.33
37	23	0.299
99	12	0.228
83	1	0.208
8	3	0.208
29	3	0.199
67	3	0.165
35	1	0.103
22	1	0.103
79	3	0.103
87	1	0.085
12	3	0.068
20	12	0.068
56	12	0.068

【0143】

【表 15】

SNP-No	Genotype	Odds=7
25	3	3.577
90	12	2.808
68	3	2.653
4	1	2.583
96	23	2.539
33	1	2.409
13	3	2.407
88	3	2.183
75	12	1.521
49	23	1.521
10	12	1.453
80	3	1.285
73	1	1.249
70	1	1.197
29	3	1.192
38	3	1.099
36	1	1.083
40	12	1.073
64	12	1.054
55	12	1.011
30	3	0.955
62	12	0.899
86	3	0.798
87	1	0.798
5	3	0.774
18	23	0.769
43	1	0.657
76	12	0.655
26	23	0.516
17	1	0.513
31	1	0.513
93	1	0.484
71	3	0.456
82	1	0.442
54	1	0.422
78	3	0.4
21	1	0.385
8	3	0.344
84	23	0.315
37	23	0.299
42	3	0.278
85	3	0.271
99	3	0.191
27	12	0.181
56	12	0.103
89	12	0.085
35	1	0.064
48	12	0.064
22	1	0.064
32	12	0.064
79	3	0.064

【0144】

【表 16】

SNP-No	Genotype	Odds=8
96	23	3.085
90	12	2.882
13	3	2.877
25	3	2.513
33	1	2.441
68	3	2.422
88	3	2.268
80	3	2.08
4	1	1.841
30	3	1.461
10	12	1.453
73	1	1.325
38	3	1.27
36	1	1.111
64	12	1.083
43	1	1.002
86	3	0.843
87	1	0.843
18	23	0.769
70	1	0.741
69	1	0.738
42	3	0.598
49	23	0.57
26	23	0.57
78	3	0.541
17	1	0.513
31	1	0.513
82	1	0.456
84	23	0.456
99	12	0.419
98	12	0.419
21	1	0.385
8	3	0.37
32	12	0.337
37	23	0.299
40	12	0.285
85	3	0.285
54	1	0.252
29	3	0.151
27	12	0.151
89	12	0.103
56	12	0.101
35	1	0.064
48	12	0.064
22	1	0.064
79	3	0.064

【0145】

【表 17】

SNP-No	Genotype	Odds=9
90	12	2.868
13	3	2.764
25	3	2.513
88	3	2.353
68	3	2.308
80	3	2.051
4	1	2.027
96	23	1.931
30	3	1.461
10	12	1.453
33	1	1.415
73	1	1.325
38	3	1.256
64	12	1.083
86	3	1.014
87	1	1.014
43	1	1.002
70	1	0.912
18	23	0.769
49	23	0.741
69	1	0.667
42	3	0.598
26	23	0.57
78	3	0.513
17	1	0.513
31	1	0.513
82	1	0.456
99	12	0.419
98	12	0.419
21	1	0.385
8	3	0.37
84	23	0.37
32	12	0.337
37	23	0.299
40	12	0.285
85	3	0.285
54	1	0.252
36	12	0.242
29	3	0.151
27	12	0.151
89	12	0.103
56	12	0.101
35	1	0.064
48	12	0.064
22	1	0.064
79	3	0.064

【0146】

【表 18】

SNP-No	Genotype	Odds=10
13	3	2.821
25	3	2.697
68	3	2.365
80	3	2.113
90	12	2.108
4	1	2.033
96	23	1.935
88	3	1.769
33	1	1.474
30	3	1.472
10	12	1.453
38	3	1.256
64	12	1.083
86	3	1.014
87	1	1.014
43	1	1.002
70	1	0.912
18	23	0.769
49	23	0.741
73	1	0.684
69	1	0.667
42	3	0.598
26	23	0.57
78	3	0.513
17	1	0.513
31	1	0.513
82	1	0.456
99	12	0.419
98	12	0.419
21	1	0.385
8	3	0.37
84	23	0.37
32	12	0.337
37	23	0.299
40	12	0.285
85	3	0.285
54	1	0.252
36	12	0.242
29	3	0.153
27	12	0.153
89	12	0.103
56	12	0.101
35	1	0.064
48	12	0.064
22	1	0.064
79	3	0.064

【0147】

ここで、表10～18は、Odds毎に負の遺伝子多型を分類した表である。即ち、表10は、Odds比が2以上、表11はOdds比が3以上、表12はOdds比が4以上、表13はOdds比が5以上、表14はOdds比が6以上、表15はOdds比が7以上、表16はOdds比が8以上、表17はOdds比が9以上、表18はOdds比が10以上を示す場合における遺伝子多型を挙げたものである。

【0148】

各表10～18において、Odds=＊、例えば、表10におけるOdds=2の項目の意味は、

その遺伝子多型が患者100人中何人を説明しうるかを表すものである。従って、2.5 ならば100人中2.5人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度 (IMT) が説明可能であることを意味する。

【0149】

各表に記載の遺伝子の群の選択は、上位のもの、即ち、Odds=*に記載の数値の大きいものから重点的に選択されることが好ましい。

【0150】

更に、本発明のアレイは、正（感受性）の遺伝子多型またはそのセットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものであることが好ましい。

正（感受性）の遺伝子多型またはそのセットとは、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に、有意な正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットをいい、具体的には、表1～9のいずれかの表における正（感受性）の遺伝子多型またはそのセット群に分類される遺伝子多型セットを挙げることができる。

【0151】

かかる動脈硬化性疾患危険度判定用アレイは、検出用プローブとして、表19記載の遺伝子多型群、表20記載の遺伝子多型群、表21記載の遺伝子多型群、表22記載の遺伝子多型群、表23記載の遺伝子多型群、表24記載の遺伝子多型群、表25記載の遺伝子多型群、表26記載の遺伝子多型群、及び表27記載の遺伝子多型群から選択される1つの遺伝子多型群の半数以上、好ましくは6割以上、7割以上、8割以上、9割以上、より好ましくは全ての遺伝子多型に対する検出用プローブを有することが好ましい。

【0152】

【表 19】

SNP-No	Genotype	Odds=2
3	3	8.647
1	3	5.336
90	3	3.954
33	3	3.853
8	12	3.497
67	12	3.481
53	1	3.469
51	23	3.444
96	1	3.185
38	12	2.814
74	3	2.797
12	12	2.665
40	3	2.046
30	1	2.005
73	23	1.956
62	1	1.848
78	12	1.841
25	12	1.808
29	12	1.616
85	3	1.581
55	12	1.437
88	12	1.361
68	12	1.357
36	3	1.333
26	1	1.318
80	12	1.315
77	3	1.295
98	3	1.26
70	12	1.217
84	1	1.074
37	1	1.039
10	3	1.027
13	12	0.977
4	23	0.902
42	1	0.836
19	12	0.807
32	23	0.78
87	23	0.753
50	23	0.675
39	3	0.662
20	3	0.644
27	3	0.621
31	3	0.569
93	1	0.567
54	23	0.539
17	3	0.535
43	12	0.52
22	1	0.491
21	12	0.483
28	12	0.456
15	12	0.409
94	12	0.344
24	12	0.32
64	3	0.283
56	23	0.274
7	1	0.271
86	3	0.214
63	12	0.203
71	23	0.196
69	3	0.146
45	1	0.118
79	23	0.115
75	3	0.077
52	1	0.055
16	12	0.045

【0153】

【表 20】

SNP-No	Genotype	Odds=3
53	1	4.919
3	3	4.622
8	12	4.376
12	12	3.934
1	3	3.632
70	12	3.428
67	12	2.851
85	3	2.541
29	12	2.221
38	12	2.126
77	3	2.015
50	23	1.832
62	1	1.776
80	3	1.714
93	23	1.682
31	3	1.625
20	3	1.533
96	1	1.509
78	12	1.485
37	1	1.46
68	1	1.366
94	12	1.332
55	12	1.274
84	1	1.21
89	3	1.172
51	3	1.066
86	1	1.066
33	3	1.057
79	12	0.967
10	3	0.832
21	1	0.787
56	23	0.772
40	3	0.77
23	3	0.758
26	1	0.621
30	12	0.6
25	12	0.587
32	23	0.548
42	1	0.47
28	12	0.417
15	12	0.396
69	3	0.307
45	1	0.272
19	12	0.257
7	1	0.229
13	12	0.184
90	3	0.182
63	12	0.157

【0154】

【表 21】

SNP-No	Genotype	Odds=4
3	3	4.588
8	12	4.087
67	12	4.048
1	3	3.269
31	3	3.172
53	1	3.099
12	12	2.867
33	3	2.826
37	1	2.341
29	12	2.298
75	1	1.971
42	1	1.789
23	12	1.696
93	23	1.62
55	12	1.534
50	23	1.459
20	3	1.44
78	12	1.41
68	1	1.374
54	3	1.326
70	12	1.324
80	3	1.13
85	12	1.13
39	3	1.125
79	12	1.1
88	1	1.024
51	3	0.985
71	23	0.985
86	1	0.985
74	12	0.946
40	3	0.937
77	3	0.921
84	1	0.77
25	1	0.728
36	3	0.676
27	23	0.656
38	12	0.649
90	3	0.52
69	3	0.434
10	3	0.409
15	12	0.409
30	12	0.409
24	12	0.396
32	23	0.395
21	12	0.393
26	1	0.328
28	12	0.309
96	1	0.239
56	3	0.175
94	12	0.175

【0155】

【表 2 2】

SNP-No	Genotype	Odds=5
3	3	4.364
8	12	3.216
12	12	3.013
1	3	2.902
37	1	2.522
31	3	2.444
29	12	2.265
23	12	1.86
30	12	1.816
50	23	1.797
55	12	1.789
53	1	1.758
36	3	1.666
54	3	1.558
86	3	1.466
20	3	1.445
38	12	1.229
84	1	1.22
77	3	1.113
96	1	1.096
78	12	1.036
93	1	0.999
99	23	0.999
79	1	0.994
32	23	0.771
74	12	0.726
75	23	0.726
25	1	0.713
39	3	0.706
69	3	0.693
90	3	0.643
80	1	0.639
68	1	0.579
21	23	0.578
67	3	0.578
42	1	0.513
88	1	0.489
27	23	0.464
89	12	0.37
28	12	0.236
44	3	0.236
47	3	0.236
70	23	0.225
56	3	0.084
94	12	0.084
98	23	0.065

【0156】

【表 2 3】

SNP-No	Genotype	Odds=6
3	3	4.722
1	3	3.422
12	12	2.95
55	12	2.028
23	12	1.915
37	1	1.873
50	23	1.862
29	12	1.857
96	1	1.783
86	3	1.67
53	1	1.572
20	3	1.557
8	12	1.519
32	23	1.519
77	3	1.259
54	3	1.249
79	1	1.133
67	12	1.081
85	3	1.003
69	3	0.749
38	12	0.74
39	3	0.733
68	1	0.725
90	3	0.716
80	1	0.71
74	12	0.67
75	23	0.67
25	1	0.659
33	23	0.613
78	1	0.613
45	23	0.576
42	1	0.53
88	1	0.509
27	23	0.433
51	12	0.393
89	12	0.391
28	12	0.295
70	23	0.272
44	3	0.193
47	3	0.193
56	3	0.068
94	12	0.068
84	1	0.053
98	23	0.053

【0 1 5 7】

【表 24】

SNP-No	Genotype	Odds=7
3	3	5.609
1	3	3.633
12	12	2.346
23	12	1.937
54	3	1.859
50	23	1.77
77	3	1.581
74	12	1.561
37	1	1.549
75	3	1.481
87	23	1.481
20	3	1.478
79	1	1.383
29	12	1.103
38	12	1.103
39	3	1.001
21	23	0.934
67	3	0.934
90	3	0.858
36	3	0.82
80	1	0.81
27	3	0.808
42	1	0.769
68	1	0.715
88	1	0.529
69	1	0.42
53	12	0.377
51	12	0.366
28	12	0.222
44	3	0.222
47	3	0.222
70	23	0.212
25	1	0.18

【0158】

【表 25】

SNP-No	Genotype	Odds=8
3	3	4.165
1	3	2.627
12	12	2.244
23	12	1.982
54	3	1.926
29	12	1.756
37	1	1.707
20	3	1.692
50	23	1.67
77	3	1.419
79	1	1.363
67	12	1.315
38	12	1.051
42	1	0.909
74	12	0.849
75	23	0.849
90	3	0.839
36	3	0.82
27	3	0.815
68	1	0.763
13	12	0.761
96	1	0.706
88	1	0.628
45	23	0.61
53	12	0.281
51	12	0.277
28	12	0.21
39	23	0.21
44	3	0.21
47	3	0.21
70	23	0.201
25	1	0.101
80	12	0.075

【0159】

【表 26】

SNP-No	Genotype	Odds=9
3	3	4.165
1	3	2.627
12	12	2.244
23	12	1.982
54	3	1.926
29	12	1.756
37	1	1.707
20	3	1.692
50	23	1.67
77	3	1.419
79	1	1.363
67	12	1.315
38	12	1.051
42	1	0.909
74	12	0.849
75	23	0.849
90	3	0.839
36	3	0.82
27	3	0.815
68	1	0.763
13	12	0.761
96	1	0.706
88	1	0.628
45	23	0.61
53	12	0.281
51	12	0.277
28	12	0.21
39	23	0.21
44	3	0.21
47	3	0.21
70	23	0.201
25	1	0.101
80	12	0.075

【0160】

【表 27】

SNP-No	Genotype	Odds=10
3	3	3.853
12	12	2.316
1	3	2.211
23	12	2.015
54	3	1.945
20	3	1.923
50	23	1.797
77	3	1.47
67	12	1.463
79	1	1.392
42	1	0.979
27	3	0.923
29	12	0.852
74	12	0.852
75	23	0.852
96	1	0.852
90	3	0.839
36	3	0.82
13	12	0.818
68	1	0.763
37	1	0.708
45	23	0.611
51	12	0.306
28	12	0.235
39	23	0.235
44	3	0.235
47	3	0.235
70	23	0.224
53	12	0.118
25	1	0.11
80	12	0.083

【0161】

ここで、表 19～27 は、Odds毎に正の遺伝子多型群を分類した表である。即ち、表 19 は、Odds比が 2 以上、表 20 は Odds比が 3 以上、表 21 は Odds比が 4 以上、表 22 は Odds比が 5 以上、表 23 は Odds比が 6 以上、表 24 は Odds比が 7 以上、表 25 は Odds比が 8 以上、表 26 は Odds比が 9 以上、表 27 は Odds比が 10 以上の場合の遺伝子多型を挙げたものである。

【0162】

即ち、Odds比は、それぞれ表 2 及び表 11、表 3 及び表 12、表 4 及び表 13、表 5 及び表 14、表 6 及び表 15、表 7 及び表 16、表 8 及び表 17、表 9 及び表 18、または、表 10 及び表 19 で同一である。

【0163】

各表 19～27 において、Odds=*、例えば、表 19 における Odds=2 の項目の意味は、その SNP が患者 100 人中何人を説明しうるかを表すものである。従って、2.5 ならば 100 人中 2.5 人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度 (IMT) を説明することを意味する。

【0164】

各表に記載の遺伝子の群の選択は、上位のもの、即ち、Odds=* に記載の数値の大きいものから重点的に選択されることが好ましい。

【0165】

また、本発明者らは、種々の要件を検討した結果、表 28 に記載の 99 個の遺伝子多型が、動脈硬化性疾患の危険度の判定に特に有用であることを見出した。また、表 28 に記載の 99 個の遺伝子多型を用いれば、動脈硬化性疾患の危険度が十分に高い精度で判定できることを見出した。

【0166】

【表 28-1】

SNP-No	略号	遺伝子	site	DNA	位置(rs)
1	ABCA1	ABCA1	G1051A(Arg219Lys)	ABCA1(G1051A)	rs2230806
2	DRD2	Dopamine D2 receptor	Ser311Cys	Dopamine-D2receptor(Ser311Cys)	rs1801028
3	ACE ID	ACE	I/D type	ACE(I/D)	X62855の1451~1738番目の欠失
4	ESRα1	α estrogen receptor	P null	Alfa estrogen receptor(P null)	rs2234693
5	N1	e NOS	T-786C+repeat	Enos(T-786C)	rs2070744
6	SELP	P-selectin	Thr715Pro	P-selectin(A7868C(Thr715Pro))	rs6136
7	N7	p 22phox	C242T	p22phox(C242T(His72Tyr))	rs4573
8	PONA2	HUMPONA	Met 55Leu	HUMPONA(Met55Leu)	rs3202100
9	IL6	interleukin-6	G-174C	IL-6(G-174C)	rs1800785
10	GP3A	GP IIB IIIa	C1565T(PIA2)	GP IIB IIIa(C1565T(PIA2))	rs5918
11	PAR2	PPAR gamma	C-G(Pro12Ala)	PPAR gamma(Pro12Ala(G-))	rs1801282
12	Tbm3	thrombomodulin	G-33A	Thrombomodulin(G-33A)	M74564の1487番目
13	CFI2	Factor XII	Arg 353Gln	FactorXII	rs1801020
14	NPY	neuropeptide Y	Leu 7Pro	neuropeptideY(T1128C(Leu7Pro))	rs16139
15	MMP12	MMP-12	A-82G	MMP-12(A-82G)	rs2276108
16	HL1	hepatic lipase	C-480T	hepatic lipase(C-480T)	rs1800588
17	FR1	Fractalkine receptor CX3CR1	V248I	fractalkine receptor(G84635A(Val248Ile))	rs3732379
18	S2AR	serotonin 2A receptor	T102C	serotonin 2A receptor(T102C)	rs6313
19	MMP9	MMP-8-gelatinase B	C-1562T	mmp-8-Gelatinase B(C-1562T)	rs3918242
20	GSY	glycogen synthase	M416V	glycogen synthase(M416V)	rs5447
21	CX37	connexin37(gap junction protein)	C1019T	connexin37(C1019T(Pro319Ser))	rs1764391
22	ESL1	E-selectin	G98T	E-selectin(G98T)	rs1805193
23	IRS1	IRS-1	Gln971Arg	IRS-1(G3494A(Gln972Arg))	rs1801278
24	AGTR1-3	AT1 receptor	A1166C	AT2-receptor(A1166C)	rs15166
25	PAI-1	PAI-1	4G/5G	PAI-1(4G-668/5G)	rs1798889
26	NOS3	e NOS	Glu298Asp	Enos (Glu298Asp(G894T))	rs1799933
27	N10	TGF-beta 1	T290C(Leu10Pro)	TGF beta(T290C(Leu10Pro))	AY330201の329番目
28	AGT1	Angiotensinogen	T704C(M235T)	angiotensinogen(T704C)	JST050982, rs599
29	G1A3	GP Ia	A1848G	GP Ia(A1848G)	rs1801106
30	FGB3	beta Fibrinogen	C148T	beta FIB(G148T)	rs1800787
31	APE2	Apolipoprotein E	Cys112Arg	Apo E(Cys112Arg)	rs429358
32	MTHFR	MTHFR	C677T	MTHFR(C677T)	rs1801133
33	MCP1	MCP-1(chemokine)	A-2518G	MCP-1(A-2518G)	rs1024611
34	PT	prothrombin	G-20210A	prothrombin(G20210)	rs1799983
35	ESL2	E-selectin	Ser129Arg	E-selectin(Ser128Arg)	rs5361
36	FGA1	alpha fibrinogen	Thr312Ala	alfa-Fib(Thr312Ala)	rs8050
37	GP1ba	Human Platelet Antigen-2	Thr145Met	HPA-2(Thr145Met)	rs8085
38	PONA1	PON1	PON1Gln192Arg	PON1(Gln192Arg)	rs662, 2003/8/7の1515575→584
39	CRP1	C-reactive protein	1059G/C(rs1800947)	CRP(G1059C)	rs1800947
40	3AR	beta 3 adreno receptor	Trp64Arg	beta3 adrenoceptor(Trp64Arg)	rs494
41	MMP72	matrilysin promoter	C-155T	MMP7(C-153T)	L22525の1050番目
42	GCLM1	glutamate-cysteine ligase, modifier subunit	-588C/T	Glutamate-cysteine ligase(C-588T)	U72210の2670番目
43	MTPI	microsomal triglyceride transfer protein	G-493T	microsomal triglyceride transfer protein(G-493T)	rs1800591
44	CE1P4	Cholesterol ester transfer protein	Arg 451Glu	CE1P(Arg451Glu)	rs1800777
45	LPL3	Lipoprotein lipase	Ser 447 STOP	lipoprotein lipase(Ser447STOP)	rs328
46	PARα1	PPAR-α	Leu162Val	PPARgamma(Leu162Val)	rs180206
47	TNF α1	TNF-α	G-238A	TNFalfa(G-238A)	rs361525
48	ICAM1	intercellular adhesin molecule 1	E469K(rs5498)	ICAM1(E469K)	rs5498
49	GPβ1	Glycoprotein VI	C13254C(Ser219Pro)	GlycoproteinVI(Ser219Pro)	rs1813662
50	β2AR4	β2-Adrenergic Receptor	C79G	beta2 Adrenoreceptor(C78T)	rs1042714
51	GP1a1	Glycoprotein Ia	C807T	glycoproteinIa(C807T)	rs1126643
52	MMP71	matrilysin promoter	A-181G	matrilyn promoter(A-181G)	L22525の1022番目

【0167】

【表 28-2】

53	β 2AR-1	β 2-Adrenergic Receptor	A48G(Arg18Gly)	beta-adrenergic receptor(A48G)	rs1042713
54	IL62	Interleukin-6	C-634G	interleukin6(C-634G)	rs1800796
55	MPO	myeloperoxidase	G-463A(rs2333227)	MPO(G-463A)	rs2333227
56	HANP1	Human Atrial Natriuretic Peptide	T2238C	HANP(T2238C)	rs5085
57	2J2-2	CYP2J2*2	14,487A>G(Thr 143 Ala)	CYP2J2*2(A14487G)	14,487A>G, AF2721420の20518番目
58	2J2-3	CYP2J2*3	14,532C>T(Arg 158 Cys)	CYP2J2*3(C14532T)	14,532C>T, AF2721420の20563番目
59	2J2-4	CYP2J2*4	15,028T>A(Leu 192 Asn)	CYP2J2*4(15028T)	15,028T>A, AF2721420の21059番目
60	ABCC8	ABCC8	C3421T(R1141X)	ABCC8(C3421T)	AC0257780の21135番目
61	2J2-6	CYP2J2*6	25,661A>T(Asn 404 Tyr)	CYP2J2-6(A25661T)	25,661A>T, AF2721420の31692番目
62	APE3	Apolipoprotein E ϵ 3 in exon 4	Arg158Cys	apolipoproteinE(E3 exon 4(Arg 158Cys))	rs7412
63	HANP2	Human Atrial Natriuretic Peptide	C708T	HANP(C708T)	rs5064
64	TNF α 2	Tumor necrosis factor- α	G-308A	TNF- α (G-308A)	rs1800629
65	CF5	Factor V	G1691A	FactorV(G1691A)	rs6025
66	β 2AR5	β 2-Adrenergic Receptor	C491T(Thr164Ile)	beta2 adrenoceptor(C491T)	rs1800888
67	1A2	Glycoprotein Ia	G873A	GP Ia(G873A)	rs1082536
68	BKR1	bradykinin B2receptor	C-58T	bradykinin B2 receptor(C-58T)	rs1799722
69	CD181	CD 18	C1323T	CD18(C1323T)	rs235328
70	APM2	adiponectin	T94G	adiponectin(T94G)	rs2241766
71	REG1	Resistin	ATG 6 repeat	resistin(ATG repeat(1:8/6:2:8/7:3:7/7:4:7/8:5:8/8))	rs3833230
72	AMPD1	adenosine monophosphate deaminase(AMPD)	C34T	AMPD(C34T)	M379210の274番目
73	VEGF5	VEGF	C-634G	VEGF(C-634G)	rs2010963
74	LTA1	Lymphotoxin- α	A252G	LTA(A252G)	M164410の1059番目
75	LTA2	Lymphotoxin- α	Thr26Asn/C804A	LTA(C804A(Thr26Asn))	rs1041981
76	TS41	Thrombospondin-4	G1186C(Ala387Pro)	Thrombospondin4(G1186C(Ala387Pro))	rs1866389
77	APM12	ADIPONECTIN	G278T	Adiponectin(G278T)	rs1501299, IMS-JST013728
78	ET1	Endothelin-1	G565T(Lys198Asn)	endothelin-1(G565T)	M253600の151番目
79	RAGE3	RAGE	Gly82Ser	RAGE(Gly82Ser)	rs2070500
80	CCR2	C-C chemokine receptor2	G190A(Val84Ile)	C-C chemokine receptor 2(G190A)	rs1799864
81	TS11	Thrombospondin-1	A2210G(Asn700Ser)	Thrombospondin-1(A2210G)	AC0371980の5322番目
82	IL103	Interleukin-10	G-1082A	Interleukin10(G-1082A)	rs1800896
83	2C9-3	CYP2C9*3	Leu359Ile(A1075C)	CYP2C9*3(Leu359Ile)	rs1057910
84	IL1B2	IL-1 β	C3953T	interleukin 1 beta(C3953T)	rs1143634
85	5178	Mitochondria	A5178C	Mitochondria(A5178C)	V006620の5178番目
86	IL-1B1	Interleukin-18	C-607A	IL-18(C-607A)	rs1946518
87	MS1	Methionine synthase	A2756G(Asp919Gly)	Methionine synthase(A2756G(Asp919Gly))	rs1805087
88	VWF2	von Willebrand Factor	G-1051A	von Willebrand Factor (G-1051A)	rs7985413
89	IL102	Interleukin-10	C-819T	IL-10(C-819T)	rs1800871
90	IL-182	Interleukin-18	G-137C	IL-18(G-137C)	rs187238
91	MT12026	Mitochondria	A12026G	Mitochondria(A12026G)	V006620の12026番目
92	SRB11	Scavenger receptor B I=CLA-1	G4A(Gly2Ser)	Scavenger receptor B I=CLA-1(G4A(Gly2Ser))	rs4236001
93	TPO1	Thrombopoietin	A5713G	Thrombopoietin(A5713G)	rs6141
94	CYP3A4	CYP3A4	A-280G	CYP3A4(A-280G)	rs2740574
95	EPHX22	soluble epoxide hydrolase(EPHX2)	Arg402-403ins in exon13 ((CGT)ins after 1206)	EPHX2(Arg402-403ins.inExon13)	rs2234887
96	LRP1	LDL receptor related protein	C768T	LDL receptor related protein(C768T)	AF058399の516番目
97	MT1310	Mitochondria	G1310T	Mitochondria(G1310T)	V006620の1310番目
98	PGC11	Peroxisome proliferation activated receptor γ coactivator-1(PGC-1)	G1302A(Thr394Thr)	PGC-1(G1302A(Thr394Thr))	rs2970847
99	PGC12	Peroxisome proliferation activated receptor γ coactivator-1(PGC-1)	G1564A(Gly482Ser)	PGC-1(G1564A(Gly482Ser))	AF108200の592番目

【0168】

表 28 は、99 個に係る遺伝子多型 (SNP) の番号、及び変異の位置を示す。

【0169】

本発明のアレイは、検出用プローブとして、表 28 に記載する 99 個の遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものとすることもできる。

【0170】

尚、当該表 28 に記載の遺伝子多型は、下記の群に分類することができる。

- a) 脂質関連遺伝子多型群
- b) 血圧関連遺伝子多型群
- c) 代謝関連遺伝子多型群
- d) インスリン抵抗性関連遺伝子多型群
- e) 接着因子関連する遺伝子多型群
- f) 酸化ストレス関連遺伝子多型群
- g) 炎症反応関連遺伝子多型群
- h) 凝固線溶系関連遺伝子多型群
- i) 肥満関連遺伝子多型群
- j) 細胞増殖又は血管増殖関連遺伝子多型群

【0171】

ここで、ある因子に関連する遺伝子多型群とは、該因子に係る遺伝子のエクソン、イントロンに存在する多型に限られず、プロモータ領域、3' 非翻訳領域、5' 非翻訳領域等に存在する多型も含まれる。一般にコーディング領域中の多型は、アミノ酸配列を変化させたり、mRNA の発現量を変化させる場合があるし、調節領域中の多型であっても、mRNA の発現量を変化させたり、スプライシングを変化させる場合があり、いずれも、タンパク質の発現量や、性質を変化させる可能性もある。

【0172】

より具体的に、

a) 脂質関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型としては、ABCA1(G1051A)、HUMPPA(Met55 Leu)、PPAR γ (Pro12Ala(c-g))、hepatic lipase(C-480T)、Apo E(Cys112Arg)、PON1(Gly192Arg)、microsomal triglyceride transfer protein(G-493T)、CETP(Arg451Glu)、lipoprotein lipase(Ser447STOP)、PPAR γ (Leu162Val)、ABCC6(C3421T)、apolipoprotein E(E3 exon 4(Arg 158Cys)、adiponectin(T94G)、Adiponectin(G276T)、Scavenger receptor BI=CLA-1(G4A(Gly2Ser))、LDL receptor related protein(C766T)、adiponectin(Arg112Cys)、Scavenger receptor BI=CLA-1(G403A(Val135Ile))などが挙げられる。

【0173】

b) 血圧関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型としては、Dopamine-D2receptor(Ser311Cys)、ACE(I/D)、AT2-receptor(A1166C)、angiotensinogen(t704c)、HANP(T2238C)、HANP(C708T)、bradykinin B2 receptor(C-58T)、endothelin-1(G5665T)などが挙げられる。

【0174】

c) 代謝関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型としては、Alfa β estrogen β receptor(PvuII)、MTHFR(C677T)、CYP2J2*2(A14487G)、CYP2J2*3(C14532T)、CYP2J2*4(15028T)、CYP2J2-6(A25661T)、CYP2C9*3(Leu359Ile)、CYP3A4(A-290G)などが挙げられる。

【0175】

d) インスリン抵抗性関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型としては、Enos(T-786C)、glycogen synthase(M416V)、IRS-1(G3494A(Gly972Arg))、Enos (Glu298Asp(G894T))、TGF β 2(T29C(Leu10Pro))、resistin(ATG repeat)(1:6/6, 2:6/7, 3:7/7, 4:7/8, 5:8/8)、RAGE(Gly82Ser)、PGC-1(G1302A(Thr394Thr))、PGC-1(G1564A(Gly482Ser))などが挙げられる。

【0176】

e) 接着因子関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型としては、P-selectin(A76666C(Thr715Pro))、fractalkine β receptor(G84635A(Val249Ile))、connexin37(C1019T(Pro319Ser))、E-selectin(G98T)、E-selectin(Ser128Arg)、ICAM1(E469K)、Glycoprotein VI(Ser219Pro)、glycoprotein Ia(C807T)などが挙げられる。

【0177】

f) 酸化ストレス関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型としては、p22phox(C242T(His72T

yr))、Mitochondria(A5178C)、Mitochondria(A12026G)、EPHX2(Arg402-403ins. inExon13)、Mitochondria(C1310T)、Mitochondria(T14577C)などが挙げられる。

【0178】

g) 炎症反応関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型としては、IL-6(G-174C)、CRP(G1059C)、TNF α (G-238A)、interleukin6(C-634G)、MPO(G-463A)、TNF- α (G-308A)、CD18(C1323T)、LTA(A252G)、LTA(C804A(Thr26Asn))、C-C chemokine receptor 2(G190A)、Interleukin10(G-1082A)、interleukin 1 beta(C3953T)、IL-18(C-607A)、IL-10(C-819T)、IL-18(G-137C)、interleukin 1 receptor antagonist(tandem repeat (2 repeat) in intron 2)などが挙げられる。

【0179】

h) 凝固線溶系関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型としては、PIIbIIIa(C1565T(PIA2))、Thrombomodulin(G-33A)、FactorXII、serotonin β 2A#receptor(T102C)、PAI-1(4G-668/5G)、GPIa(A1648G)、beta Fib(C148T)、prothrombin(G20210)、 α -Fib(Thr312Ala)、FactorV(G1691A)、GP Ia(G873A)、Thrombospondin4(G1186C(Ala387Pro))、Thrombospondin-1(A2210G)、von Willebrand Factor (G-1051A)、Thrombopoietin(A5713G)などが挙げられる。

【0180】

i) 肥満関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型としては、beta3 adrenoceptor(Trp64Arg)、beta2 Adrenoreceptor(C79T)、beta-adrenergic receptor(A46G)、beta2 adrenoceptor(C491T)などが挙げられる。

【0181】

j) 細胞増殖又は血管増殖関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型としては、VEGF(C-634G)、Glutamate-cystein ligase(C-588T)などが挙げられる。

【0182】

また、本発明で用いる遺伝子多型に含め得る遺伝子多型として、その他に、neuropeptideY(T1128C(Leu7Pro))、MMP-12(A-82G)、mmp-9=Gelatinase B(C-1562T)、MCP-1(A-2518G)、HPA-2(Thr145Met)、MMP7(C-153T)、matrilin promoter(A-181G)、AMPD(C34T)、Methionine synthase(A2756G(Asp919gly))、matrix Gla protein (G-7A)なども挙げられる。

【0183】

本発明に係るアレイは、遺伝子多型の検出用プローブを高密度に整列させて、シリコンウェハーやガラススライド等の支持体上に固定化したものである。遺伝子多型検出用プローブとしては、具体的には、上記遺伝子多型に対応する塩基配列又はその相補配列の全部又は一部からなるプローブが挙げられる。

【0184】

本発明のアレイは、上記記載の遺伝子多型検出用プローブを有するものであれば、本発明の目的を達成する範囲内において、上記以外のプローブ又は公知のプローブを適宜有していてもよい。

また、検出用プローブは、適宜標識化して用いてもよい。

【0185】

前記動脈硬化性疾患危険度判定用アレイは、あらかじめ準備したプローブを基盤に固定する方法のほか、基板上で合成するAffimetrix社の方法等が知られており、どのような方法に用いられるものであってもよい。

また、プローブを固定する基板に特に制限はないが、ガラスプレートやフィルター等公知のものをを用いることができる。また、固定されるプローブの長さや用いる核酸の種類も、遺伝子多型を検出できる限りにおいて、特に制限はない。遺伝子多型を含む領域は、あらかじめPCRで増幅しておくことが感度の点から望ましい。

【0186】

特に、標識したプライマーを用いて遺伝子多型を含む領域を増幅する方法は、感度、簡便さ等の点から好適に用いることができる。たとえば、Hybrigen法においては、ビオチンにて標識したプライマーを用いて遺伝子多型を含む領域を増幅し、これをアレ

イに添加してハイブリダイズさせたのちに、ハイブリダイズしなかった核酸を洗浄して除く。ついで、ハイブリダイズしたプローブを、アビジン標識した蛍光色素にて検出する。この方法により遺伝子多型が感度よく検出できる。

本発明に係るアレイは、被験試料から調製したプローブとハイブリダイズさせ、検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットと照合して、被験者について動脈硬化性疾患に対する抵抗性を評価するために使用することができる。

【0187】

または、被験試料から調製したプローブとハイブリダイズさせ、検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセット及び正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットと照合して、検出された遺伝子多型のセットについて動脈硬化性疾患に対する抵抗性及び感受性を評価するために使用することができる。

または、被験試料から調製したプローブとハイブリダイズさせ、検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセット及び正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットと照合して、検出された遺伝子多型について得られた負の関連性または正の関連性に対する偏度から、被験者について動脈硬化性疾患に対する危険度の高低を評価するために使用することができる。

【0188】

これらの場合、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットは、表1～9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットであることが好ましい。

また、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型のセットは、表1～9のいずれかに記載される正の遺伝子多型またはそのセットの群から選択される少なくとも1つのセットであることが好ましい。

【0189】

動脈硬化性疾患危険度の判定は、例えば、以下のように行うことができる。

【0190】

【表29】

	正の関連性を有する遺伝子多型セットの数		負の関連性を有する遺伝子多型セットの数		
Case 1	+++	>	—	→	高危険度
Case 2	+++	>	0	→	高危険度
Case 3	+	<	— — —	→	低危険度
Case 4	0	<	— — —	→	低危険度

例えば、被験試料から検出される遺伝子多型のセットを頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセット及び正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットと照合した場合において、正の関連性を有する遺伝子多型セットの数が負の関連性を有する遺伝子多型セットよりも多い被験者（Case 1）は、動脈硬化性疾患高危険度例と判定される。また、正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットは存在するが、負の関連性を有する遺伝子多型セットは有しない被験者（Case 2）も、動脈硬化性疾患高危険度例と判定される。一方、負の関連性を有する遺伝子多型セットの数が正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットの数より少ない被験者（Case 3）は、動脈硬化性疾患低危険度例と判定される。また、負の関連性を有する遺伝子多型セットは存在するが、正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットは存在しない被験者（Case 4）も、動脈硬化性疾患低危険度例と判定される。

【0191】

即ち、被験者から検出された遺伝子多型の正の関連性（感受性）と負の関連性（抵抗性）の偏度を求め、正の関連性が有意の場合には、動脈硬化性疾患の危険度が高い（或いは

発症)、負の関連性が有意の場合には、動脈硬化性疾患の危険度が低い(或いは非発症)と判定できる。

【0192】

好ましくは、本発明のアレイは、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それぞれが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が30%以上及び一致しない割合が30%以下となる結果が得られるようなものであることが、好適である。

より具体的には、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それぞれが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が両者をあわせて30%以上及び被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それぞれが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致しない割合が両者をあわせて30%以下である。

【0193】

(動脈硬化性疾患危険度判定方法)

本発明に係る動脈硬化性疾患危険度判定方法は、(b)被験試料について検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットと照合する工程を有する。好ましくは、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表1～表9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つの組合せである。

【0194】

また、本発明の判定方法には、負の関連性に加えて正の関連性も組合わせて判定する方法が含まれる。即ち、本発明の(b')被験試料について検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセット、並びに頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットと照合する工程、及び(c)(b')の結果から、検出した遺伝子多型のセットについて、負の関連性と正の関連性とを対比してその偏度を算出する工程を有する、判定方法である。

好ましくは、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットは、表1～9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットであり、且つ頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表1～表9のいずれかに記載される正の遺伝子多型またはそのセットの群から選択される少なくとも1つのセットである。

【0195】

上記本発明の判定方法は、更に、(d)得られた偏度から動脈硬化性疾患危険度を評価する工程を有するものであってもよい。

【0196】

また、本発明に係る判定方法は、遺伝子多型のセットに固有の動脈硬化危険度に基づいて、被験試料の遺伝子多型のセットから、被験者について動脈硬化性疾患罹患の危険度を決定する工程を有するものであってもよい。

【0197】

複数の遺伝子多型のセットに固有の動脈硬化危険度は、集団において測定された動脈硬化危険度と、該複数の遺伝子多型の、セットとの関係を解析することにより求めることができ、求められた数値により、あらかじめ、その組合せに固有の動脈硬化危険度を設定しておくことができる。

【0198】

前記動脈硬化危険度は、頸動脈の肥厚度等を計測することにより求められる頸動脈硬化の種々の公知の指標の中から、目的により適宜選択して用いることができる。前記頸動脈

の肥厚度の計測法としては、特に制限はないが、超音波的に到達可能な頸動脈の肥厚度を計測する無侵襲なかつ定量的計測法である超音波断層装置による頸動脈内膜中膜複合体肥厚度 (IMT) の測定が一般的である。前述した頸動脈内膜中膜複合体肥厚度 (IMT) の測定法はその一例であるが、前記動脈硬化危険度を定めるための測定法としては、これに限られない。前記超音波断層装置は、7.5 MHz 以上の中心周波数のリニア型パルスエコープローブを有するものを使用することが望ましい。頭蓋外頸動脈は皮下浅層に存在するため、7.5 MHz 以上の周波数のものが使用可能で、高解像度 (距離分解能 0.1 mm) を得ることができる。

【0199】

血管壁は、血管内腔側の1層の低エコー輝度部分と、その外の高エコー輝度層の2層構造としてエコー像上解析される。本発明者らは104例の健常例の観察より、総頸動脈のIMTが10歳代より70歳代まで加齢とともにほぼ直線的に増加し、その肥厚度は1.0 mmを越えないことを確認している。健常人の総頸動脈IMTは年齢より次式の如く求められる。

【0200】

$$IMT = 0.06 \times Age + 0.3 \quad (3 < Age < 80 \text{ yr})$$

前記動脈硬化危険度を表すことができる頸動脈の動脈硬化の種々の公知の指標としては、IMTの最大値を表す最大IMT (Max-IMT)、IMTの平均値を表す平均IMT (Avg IMT)、プラークスコア (PS)、頸動脈スティッフネス等が有り、未だ一定の指標が決定されていない。さらに、それぞれの指標について、種々の計測方法がある。前斜位、側面、後斜位の各縦断像で最大の内膜中膜肥厚度をMax IMTとし、該Max IMTを示す部位を中心として中枢側1 cmおよび遠位側1 cmの計3ポイントの平均をAvg IMTとする研究者や、左右の総頸動脈 (common carotid:CC) から頸動脈分岐部、内頸動脈 (internal carotid:IC) の3縦断面の皮膚に対する近位壁 (near wall) および遠位壁 (far wall) の合計12の肥厚度の中、最大値をAvg IMTとする研究者、また、左右の肥厚度の平均をAvg IMTとする研究者もいる。さらに、far wallの一定区画の平均肥厚度をmean IMTとすることもある。また、一側の頸動脈の分岐部より中枢側10 mmのfar wallの肥厚度を指標とすることもある。

プラークスコア (PS) は、分岐部を基準として15 mmずつ頸動脈を4区画に区分し、各々の部位での1.1 mm以上のプラーク厚の左右頸動脈両方での総和をいう。また、上述の3~4区画の各部位でのプラーク (IMT 1.1 cm以上) の数の総和をプラークナンバー (PN) と呼んで指標とすることもある。

頸動脈スティッフネスは、収縮期および拡張期の頸動脈の径から計測される数値である。一側の頸動脈の分岐部より中枢側10 mmのfar wallの肥厚度を指標とする方法は、測定が簡便であり、総頸動脈には病変が少ないことより測定誤差が少ないといわれる。IMTは、頸動脈の最大の病変を示す指標である。PSは、動脈硬化の進展した頸動脈の全体像を示すことができるが、非進展例 (肥厚度が1.1 mm未満) では、0となる点で不利である等、測定する対象、疾患により好適な指標が異なる。糖尿病や高脂血症を伴う場合には、頸動脈壁は比較的均一に肥厚することが多く、Avg IMTやmean IMTが重要な指標になるが、高血圧症を伴う場合は、プラークを認めることが多く、PS、PNおよびMax IMTが有効な指標となる。

【0201】

前記複数の遺伝子多型の、セットに固有の動脈硬化危険度は、前述のように頸動脈の動脈硬化の種々の公知の指標を用いて設定することができるが、例えば、該セットと頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に有意な正又は負の関連性を有するか否か (例えば1か0か) での設定や、該セットと頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に有意な正又は負の関連性を有する頻度のオッズ比での設定等が好適に挙げられる。

【0202】

また、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加量で設定されることも、総合的な動脈硬化性疾患危険度を表すものとして好ましい。頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加量としては、

平均IMTの増分(Δ IMT)および最大IMTの増分(Δ PIMT)等を用いることができ、 Δ IMTは、総合的な動脈硬化性疾患危険度を表すものとして特に好ましい。頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加量と動脈硬化性疾患との関連性については、多くの報告がされており、特に Δ IMTについては、 Δ IMTが0.339mm増加するごとに心筋梗塞のオッズが4.9倍になることが知られており(Yamasaki, Diabetes Care 2000 (9))、 Δ IMTを動脈硬化危険度として用いた態様は、極めて有効に動脈硬化性疾患の危険度を判定しうるものである。前述のように頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加量は、そのまま動脈硬化危険度として用いて動脈硬化性疾患の危険度を表すものとなり得るし、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加量から、適宜関数を用いて動脈硬化危険度を算出するようにしてもよい。

【0203】

前記頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加量(Δ IMTおよび Δ PIMT等)は、集団より計測されたIMT値またはPIMT値から重回帰分析の方法により計算される偏回帰係数により表すことができる。

【0204】

前記遺伝子多型による動脈硬化危険度を決定する危険度決定工程は、複数あってもよい。すなわち、複数のセットの前記複数の遺伝子多型からそれぞれ、動脈硬化危険度を決定してもよい。

【0205】

前記危険度決定工程が単一の場合には、該工程により決定された動脈硬化危険度をそのまま動脈硬化性疾患危険度とすることができる。また、前記危険度決定工程が2つ以上の場合には、該工程により決定された動脈硬化危険度を総合して線形演算することにより、動脈硬化性疾患危険度とすることができる。

【0206】

また、本発明の判定方法は、上記工程(b)または(b')に先立ち、(a)被験試料において遺伝子多型を検出する工程を有することができる。検出工程(a)は、表28に記載する99個の遺伝子多型から選ばれる2または3以上の遺伝子多型を対象とした検出工程とすることができる。

【0207】

検出工程(a)は、表10~18のいずれかの表に記載される負の遺伝子多型の存在を検出する工程とすることができる。

また、負の関連性に加えて正の関連性も組合せて、検出工程(a)が、表10及び表19記載の遺伝子多型、表11及び表20記載の遺伝子多型、表12及び表21記載の遺伝子多型、表13及び表22記載の遺伝子多型、表14及び表23記載の遺伝子多型、表15及び表24記載の遺伝子多型、表16及び表25記載の遺伝子多型、表17及び表26記載の遺伝子多型、または、表18及び表27記載の遺伝子多型の存在を検出する工程とすることができる。

検出工程(a)は、上記本発明の動脈硬化性疾患危険度判定用アレイを利用することにより、高い精度で実施することができる。即ち、検出工程(a)は、本発明のアレイ上で、被験試料から調製したプローブとアレイ上の遺伝子多型検出用プローブとをハイブリダイズさせて遺伝子多型を検出する工程とすることができる。

【0208】

前記検出工程においては、対象者の複数の遺伝子多型の遺伝子型を検出する方法であればいかなる方法も使用することができる。一般的な方法としては、対象者の血液、痰、皮膚、気管支肺胞洗浄液、その他の体液、あるいは組織等、DNAを含むものを被験として用いる。解析方法としては多くの方法が知られているが、以下に代表的なものを挙げる(Clin. Chem. 43:1114-1120, 1997)。シーケンス法とは、遺伝子多型を含むDNA領域を直接にシーケンスする方法である。PCR法においては、遺伝子多型に特異的なプライマーをもちいて、ある遺伝子多型のみを特異的に増幅する。PCR法においては、もっとも3'側に遺伝子多型の核酸を配置するのが一般的である。

が、Allele Specific Primer (ASP) - PCR法のように、3' 末端側から2番目に遺伝子多型を有するプライマーを配置する方法などのように、遺伝子多型をプライマーのどの領域に置くか、また、検出する遺伝子以外にどのような核酸配列を入れるかなどプライマーのデザインには、遺伝子多型を識別できる限りとくに制限はない。TaqMan法において蛍光色素と消光物質により両端を標識したアレル特異的プローブを標的部位にハイブリダイズさせて、この部位を含む領域を増幅するように設計したプライマーでPCR反応を行う。プライマーからのPCR反応がこのアレル特異的プローブがハイブリダイズした領域に達すると、Taqポリメラーゼの5'プライムヌクレアーゼ活性によりハイブリダイズしたプローブの5'末端に存在する蛍光色素が切断され、消光物質から離れることにより蛍光が生ずる。この手法により、アレル特異的プローブがどの程度ハイブリダイズしていたかがわかる。インベーターアッセイ法においては、鋳型の遺伝子多型部位から5'側に特異的配列を持ち、3'側にフラップ配列を持つアレルプローブと、鋳型の遺伝子多型部位からの3'側の特異的配列を有するインベータープローブと、さらに、フラップ配列に相補的な配列を含むFRETプローブとの3種類のオリゴヌクレオチドを使い、TaqMan法と同様の原理にてどのアレルプローブがハイブリダイズしたかを特定できる。MALDI-TOF/MS法においては、遺伝子多型部位に隣接するプライマーを作成してこの領域を増幅させた後、遺伝子多型部位の1塩基のみをddNTPを用いて増幅する。ついで、MALDI-TOF/MSを用いて、付加したddNTPの種類を識別することにより遺伝子多型を同定する。HybriGene法などのDNAチップ法と総称される方法においては、アレイ上に遺伝子多型を含むオリゴヌクレオチドプローブを配置し、PCR増幅させたサンプルDNAとのハイブリダイゼーションを検出する。その他にも分子ビーコン法、ライゲーション法等が公知の方法として例示できる。

【0209】

本発明の判定方法において、動脈硬化性疾患危険度の判定は、例えば、以下のように行うことができる。

【0210】

【表30】

	正の関連性を有する遺伝子多型セットの数		負の関連性を有する遺伝子多型セットの数		
Case 1	+++	>	-	→	高危険度
Case 2	+++	>	0	→	高危険度
Case 3	+	<	---	→	低危険度
Case 4	0	<	---	→	低危険度

例えば、被験試料について検出された遺伝子多型のセットを頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセット及び正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットと照合した場合において、正の関連性を有する遺伝子多型セットの数が負の関連性を有する遺伝子多型セットよりも多い被験者 (Case 1) は、動脈硬化性疾患高危険度例と判定される。また、正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットは存在するが、負の関連性を有する遺伝子多型セットは有しない被験者 (Case 2) も、動脈硬化性疾患高危険度例と判定される。一方、負の関連性を有する遺伝子多型セットの数が正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットの数より少ない被験者 (Case 3) は、動脈硬化性疾患低危険度例と判定される。また、負の関連性を有する遺伝子多型セットは存在するが、正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットは存在しない被験者 (Case 4) も、動脈硬化性疾患低危険度例と判定される。

即ち、被験者から検出された遺伝子多型の正の関連性 (感受性) と負の関連性 (抵抗性) の偏度を求め、正の関連性が有意の場合には、動脈硬化性疾患の危険度が高い (或いは発症)、負の関連性が有意の場合には、動脈硬化性疾患の危険度が低い (或いは非発症)

と判定できる。

【0211】

本発明の判定方法を利用することにより、高い精度で判定結果を得ることができる。
具体的には、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも少なくとも0.2mm厚い場合を動脈硬化疾患例、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それぞれが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が30%以上及び一致しない割合が30%以下となる結果を得るものが好ましい。

【0212】

より具体的には、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それぞれが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が両者をあわせて30%以上及び被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それぞれが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致しない割合が両者をあわせて30%以下となる結果を得るものが好ましい。

【0213】

動脈硬化疾患例および非動脈硬化疾患例の集団は、いずれも糖尿病であって、心筋梗塞病歴がない疾患例の集団と設定することが好ましい。

【0214】

また、検出した遺伝子多型は、効率性等の観点から、2または3の遺伝子多型の組み合わせを有するものであることが好ましい。

【0215】

また、本発明の動脈硬化性疾患危険度判定方法は、環境因子に固有の動脈硬化危険度に基づき、被験対象の該環境因子の情報から該環境因子による動脈硬化危険度を決定する危険度決定工程をさらに含むことができる。

【0216】

前記環境因子としては、年齢、性別、高血圧、糖尿病、高脂血症、肥満、喫煙、ヘモグロビンA1c値等が報告されている。

また、Vitelliらは、動脈硬化危険度調査（ARIC Study）において、208例の頸動脈肥厚を有する（平均IMT、1.21mm）非糖尿病患者と208例の肥厚を有さない（平均IMT、0.63mm）非糖尿病患者を比較し、ヘモグロビンA1cの1%の増加が動脈硬化のリスクを1.77倍高めるとの推計結果を報告している[Vitelli L. Diabetes Care 1997; 20: 1454-8]。

喫煙は動脈硬化の危険因子とされているが、住民を対象とした動脈硬化危険度調査（ARIC Study）で喫煙歴とIMTの強い相関性が示され、糖尿病あるいは高血圧患者では喫煙がさらに強い促進因子となることを示された[Howard G, JAMA 1998; 279: 119-24.]。

Sutton-Tyrrellらは、同年代の閉経前と閉経後女性のIMTとプラーク病変を検索し、閉経により平均IMTは0.69→0.77mm、プラークを認める女性は25→54%へと有意に増加することより、閉経が女性の動脈硬化を促進することを報告している[Sutton-Tyrrell K, Stroke 1998; 29: 1116-21]。

動脈硬化の原因として種々の感染症の関与が考えられている。Nietoらは、動脈硬化危険度調査（ARIC Study）でIMT進展群と非進展群を抽出し、サイトメガロウイルスの抗体価を検索したところ、抗体価が20以上の症例の抗体価4未満群に対するオッズ比は5.3と有意に高く、動脈硬化の進展因子としてのサイトメガロウイルスの可

能性を示唆している[Nieto FJ, Circulation 1996; 94: 922-7]。

本発明者らは以前に、1型糖尿病、2型糖尿病、境界型症例のIMTを従属変数として重回帰分析を行い、1型糖尿病患者(30才未満)では、年齢、糖尿病罹病期間、ヘモグロビンA1c値が独立した危険因子であること、2型糖尿病患者(30才以上)では、年齢、ヘモグロビンA1c値、nonHDLコレステロール、収縮期血圧、喫煙歴が独立した危険因子であること、境界型糖尿病患者では、加齢以外に収縮期血圧、喫煙が危険因子であることを報告した[Yamasaki Y, Diabetes 1994; 43: 634-639]。

前記環境因子の中でも特に年齢、性別、糖尿病罹病期間およびヘモグロビンA1c値が重要である。これらの環境因子についても、これらの環境因子による前記頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加量を、動脈硬化危険度として用いることができる。前記環境因子による動脈硬化危険度を決定する危険度決定工程は、複数であってもよい。

【0217】

また、本発明の動脈硬化性疾患危険度判定方法は、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度に固有の動脈硬化危険度に基づき、実際に測定された被験対象の該頸動脈内膜中膜複合体肥厚度から頸動脈内膜中膜複合体肥厚度による動脈硬化危険度を決定する危険度決定工程をさらに含んでもよい。頸動脈内膜中膜複合体肥厚度に固有の動脈硬化危険度は、例えば被験対象の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度×1として設定することもできる。被験対象の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が直接測定されていれば、それだけで、測定時における動脈硬化性疾患の発病の危険性または進行状況は求められるが、本発明においては被験者が有する固有の危険度を判定し、将来の発病の危険性および進行しやすさ等を含めた危険度を予測することができる点で優れている。

特に、まだ測定時点においては肥厚が進んでいない若年齢の被験対象において、将来の危険度を予測できれば、危険度が高い場合には生活習慣の改善などの予防を行うことができ、動脈硬化性疾患の発病を防ぐことができる。

また、前記動脈硬化性疾患危険度判定方法が、環境因子による動脈硬化危険度を決定する危険度決定工程や、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度による動脈硬化危険度を決定する危険度決定工程等を含む複数の危険度決定工程を有する場合には、該危険度決定工程ごとに求められる動脈硬化危険度を総合して線形演算することにより、動脈硬化性疾患危険度を算出する動脈硬化性疾患危険度算出工程を含むことができる。

【0218】

本発明の動脈硬化性疾患危険度判定方法は、単一の遺伝子多型では、危険度に有意な影響を与えない場合でも、複数の遺伝子多型が組み合わさって存在することにより、危険度に負(抵抗性)の影響をあたえるという知見に基づき、遺伝子多型をセットとして、前記動脈硬化性疾患危険度に抵抗性又は負の影響を与える因子として捉えること、更に抵抗性因子と感受性因子を組合せて危険度を判定することという特徴を有し、これにより精度の高い判定が可能となった。前記動脈硬化性疾患危険度判定方法は、遺伝子多型と、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度という健常者においても疾患を有する者においても同様に定量的に計測可能な因子との関係を精査し、遺伝子多型のセットと肥厚度との正及び負の関係を適切に指標化することにより、実現可能となった判定方法である。

【0219】

また、本発明の判定方法は、被験者から採りだした試料に対する測定方法及び検出方法として利用することもできる。測定方法及び検出方法においては、前記動脈硬化性疾患危険度判定方法において述べた工程と同様の工程を用いることができる。

【0220】

(動脈硬化性疾患有効薬剤選定方法)

本発明には、被験対象から検出された遺伝子多型が該当する分類から、各被験対象の特性に応じた有効な薬剤を選定する方法も含まれる。

具体的には、被験対象から検出された遺伝子多型に基づき、該遺伝子多型の分類から適用可能と考えられる薬剤を選定する。遺伝子多型の分類は、上記a)～j)の分類を用いることができる。

【0221】

具体的に、

- a) 脂質関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型に対する有効薬剤としては、スタチンが挙げられる。
- b) 血圧関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型に対する有効薬剤としては、ACE阻害薬及びアンギオテンシンII受容体阻害薬が挙げられる。
- d) インスリン抵抗性関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型に対する有効薬剤としては、インスリン感受性改善剤が挙げられる。
- f) 酸化ストレス関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型に対する有効薬剤としては、抗酸化剤が挙げられる。
- g) 炎症反応関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型に対する有効薬剤としては、免疫抑制剤及びスタチンが挙げられる。
- h) 凝固線溶系関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型に対する有効薬剤としては、抗血小板剤が挙げられる。

その他、MMP-12(A-82G)、mmp-9=Gelatinase B(C-1562T)、MMP7(C-153T)などの遺伝子多型が検出された場合には、有効薬剤として抗プロテアーゼを用いてもよい。
被検対象から複数の遺伝子多型が検出された場合には、上記薬剤を2種以上併用して用いることもできる。

このように、被検対象の遺伝子多型に応じた適切な薬剤を選定することにより、被検対象の体質又は特徴に応じた疾患の予防、治療又は予後の対応などを行うことが可能になる。

【0222】

(動脈硬化性疾患抵抗性因子または動脈硬化性疾患危険度顕在化方法)

本発明に係る動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法は、(1)被検試料において検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットと照合する工程、(2)(1)の結果に基づき、被検試料における動脈硬化性疾患抵抗性因子を顕在化させる工程を有するものであり、該工程を含む限りにおいて、他の付加的なかなる工程を有していても本発明に含まれる。

顕在化工程(2)は、被検試料において検出された遺伝子多型が、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットのいずれかに該当するか否かで表されるものとすることができる。

【0223】

また、被検試料において検出された遺伝子多型は、表10～18から選択されるいずれか1つの表に記載される遺伝子多型の2以上を含むものとすることができる。

また、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットは、表1～9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットであるとすることができる。

【0224】

また、上記顕在化方法においては、工程(1)に先立ち、(0)被検試料において遺伝子多型を検出する工程を有することができる。

検出工程(0)は、表28に記載する99個の遺伝子多型から選ばれる少なくとも2の遺伝子多型を対象とした検出工程とすることができる。

また、検出工程(0)は、表10～18から選択されるいずれかの表に記載される遺伝子多型の存在を検出する工程とすることができる。

また、検出工程(0)は、上記本発明の動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ上で、被検試料から調製したプローブとアレイ上の遺伝子多型検出用プローブとをハイブリダイズさせて遺伝子多型を検出する工程とすることができる。

また、被検試料は、糖尿病であって心筋梗塞病歴がない被験者の生体試料とすることができる。

【0225】

ヒトゲノムには、極めて多くの遺伝子多型があり、そのうちのひとつだけでは、オッズ比が低く、また、頻度も限られているため、動脈硬化危険度を予測することは不可能である。したがって、それらの遺伝子多型をばらばらに見ていたのでは、個人が有する遺伝子多型のなかに組合せとして内在している動脈硬化と関連する因子を見つけることはできない。本発明においては、多数の母集団における解析により、頸動脈内中膜複合体肥厚度との間に有意な負の関連性を有する複数の遺伝子多型のセットが存在することが明らかになったことに基づき、それらの動脈硬化関連遺伝子多型セットを動脈硬化性疾患抵抗性因子として位置づけ、被験試料におけるこれらの特定のセットにかかる遺伝子多型を選択的に明らかにしたときに、はじめて、動脈硬化性疾患関連因子を顕在化させることができる。顕在化された動脈硬化性疾患抵抗性因子は、動脈硬化性疾患危険度判定の情報として、極めて価値が高いものである。

ここで、選択的に明らかにするとは、無数の遺伝子多型の組合せのうち特定のものを選択して明らかにすることである。

【0226】

また、顕在化工程としては、単に、該複数の遺伝子多型の、組合せにかかる遺伝子型のセットを一体として明らかにすることのほか、選択的に明らかにされた複数の遺伝子多型の遺伝子型が、動脈硬化関連遺伝子多型セットに該当するか否か（例えば0か1か）により、また、選択的に明らかにされた複数の遺伝子多型の遺伝子型が、動脈硬化関連遺伝子多型セットに該当する場合に、動脈硬化関連遺伝子多型セットに固有の頸動脈内中膜複合体肥厚度との間に有意な負の関連性を有する頻度のオッズ比により表すことも含まれる。また、選択的に明らかにされた複数の遺伝子多型の遺伝子型が、動脈硬化性疾患遺伝子多型セットに該当する場合に、動脈硬化関連遺伝子多型セットに固有の頸動脈内中膜肥厚度増加抑制により表わすことも含まれ、該被験対象の遺伝子多型における動脈硬化関連遺伝子多型セットを顕在化できる方法であれば、特に制限は無い。

【0227】

また、本発明に係る動脈硬化性疾患危険度顕在化方法は、

(1') 被験試料について検出された遺伝子多型を、頸動脈内中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセット、並びに頸動脈内中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットと照合する工程、及び

(2') (1')の結果に基づき、被験試料における動脈硬化性疾患抵抗性因子または感受性因子を顕在化させる工程を有するものである。

該工程を含む限りにおいて、他の付加的ないかなる工程を有していても本発明に含まれる。

【0228】

上記危険度顕在化方法は、さらに、(3)被験試料について顕在化された動脈硬化性疾患抵抗性因子と感受性因子との偏度を算出する工程も有するものとして行うことができる。上記顕在化方法において、好ましくは、頸動脈内中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットは、表1～9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つの遺伝子多型又はそのセットであり、且つ頸動脈内中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットは、表1～9のいずれかに記載される正の遺伝子多型またはそのセットの群から選択される少なくとも1つのセットである。

【0229】

また、工程(1')に先立ち、(0')被験試料において遺伝子多型を検出する工程を有することもできる。

検出工程(0')は、表28に記載する99個の遺伝子多型から選ばれる少なくとも3の遺伝子多型を対象とした検出工程とすることができる。

また、検出工程(0')は、表10及び表19記載の遺伝子多型、表11及び表20記載の遺伝子多型、表12及び表21記載の遺伝子多型、表13及び表22記載の遺伝子多型、表14及び表23記載の遺伝子多型、表15及び表24記載の遺伝子多型、表16及

び表 25 記載の遺伝子多型、表 17 及び表 26 記載の遺伝子多型、または、表 18 及び表 27 記載の遺伝子多型の存在を検出する工程とすることができる。

また、検出工程 (0') は、上記本発明に係る動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ上で、検体試料から調製したプローブとアレイ上の遺伝子多型検出用プローブとをハイブリダイズさせて遺伝子多型を検出する工程とすることができる。

【0230】

また、被験試料は、糖尿病であって心筋梗塞病歴がない被験者の生体試料と設定することができる。

【0231】

本発明においては、多数の母集団における解析により、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に有意な負及び正の関連性を有する複数の遺伝子多型のセットが存在を明らかにし、更にそれらをそれぞれ動脈硬化性疾患抵抗性因子及び動脈硬化性疾患感受性因子として位置づけ、被験試料におけるこれらの特定のセットにかかる遺伝子多型を組合わせて扱ったときに、はじめて、動脈硬化性疾患危険度を顕在化させることができることが見出された。

【0232】

顕在化された動脈硬化性疾患抵抗性因子及び感受性因子の組合せは、動脈硬化性疾患危険度判定の情報として、極めて価値が高いものである。

【0233】

顕在化工程としては、単に、該複数の遺伝子多型の、組合せにかかる遺伝子型のセットを一体として明らかにすることのほか、選択的に明らかにされた複数の遺伝子多型の遺伝子型が、動脈硬化関連遺伝子多型セットに該当するか否か (例えば 0 か 1 か) により、また、選択的に明らかにされた複数の遺伝子多型の遺伝子型が、動脈硬化関連遺伝子多型セットに該当する場合に、動脈硬化関連遺伝子多型セットに固有の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に有意な負または正の関連性を有する頻度のオッズ比により表すことも含まれる。また、選択的に明らかにされた複数の遺伝子多型の遺伝子型が、動脈硬化性疾患遺伝子多型セットに該当する場合に、動脈硬化関連遺伝子多型セットに固有の頸動脈内膜中膜肥厚度増加度または増加抑制度により表わすことも含まれ、該被験対象の遺伝子多型における動脈硬化関連遺伝子多型セットを顕在化できる方法であれば、特に制限は無い。

【0234】

上記危険度の顕在化方法は、高い精度で結果を得られるものであって、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも少なくとも 0.2 mm 厚い場合を動脈硬化疾患例、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例がそれぞれ動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が 30% 以上及び一致しない割合が 30% 以下となる結果を得るものが好ましい。

【0235】

より具体的には、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それぞれが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が両者をあわせて 30% 以上及び被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それぞれが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致しない割合が両者をあわせて 30% 以下となる結果を得るものが好ましい。

【0236】

(遺伝子マーカー)

本発明の遺伝子マーカーは、負（抵抗性）の遺伝子多型又はそのセットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型又はそのセットを構成する遺伝子多型を含んでなるものである。具体的には、表1～表9のいずれかに記載の負の遺伝子多型セットのうちから選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を含むものである。該遺伝子マーカーは、動脈硬化性疾患抵抗性の遺伝子多型検出用遺伝子マーカーとして好適に用いることができる。

【0237】

また、本発明の遺伝子マーカーは、負の遺伝子多型又はそのセットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型又はそのセットを構成する遺伝子多型、及び正の遺伝子多型又はそのセットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型又はそのセットを構成する遺伝子多型を含む遺伝子マーカーである。具体的には、表1～9のいずれかに記載する、負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型、及び正の遺伝子多型またはそのセットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型またはそのセットを構成する遺伝子多型を含む遺伝子マーカーである。該遺伝子マーカーは、動脈硬化性疾患抵抗性遺伝子多型または感受性遺伝子多型検出用遺伝子マーカーとして好適に用いることができる。

また、動脈硬化性疾患の判定や測定のための遺伝子マーカーなどとしても用いることができる。

【0238】

（遺伝子多型分析用キット）

本発明の遺伝子多型分析用キットは、負の遺伝子多型又はそのセットから選択される少なくとも一の遺伝子多型又はそのセットを構成する遺伝子多型を特異的に増幅し得るプライマー対あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブを含んでなるものである。

好ましくは、表1～9のいずれかに記載する、負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を特異的に増幅し得るプライマー対あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブを含んでなるものである。

該分析用キットは、動脈硬化性疾患抵抗性遺伝子多型を検出する分析用キットとして好適に用いることができる。

【0239】

また、本発明の遺伝子多型分析用キットは、負の遺伝子多型又はそのセットから選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型、並びに正の遺伝子多型又はそのセットから選択される少なくとも一の遺伝子多型又はそのセットを構成する遺伝子多型をそれぞれ特異的に増幅し得るプライマー対あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブを含んでなるものである。

好ましくは、表1～9のいずれかに記載する、負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型並びに正の遺伝子多型又はそのセットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型又はそのセットを構成する遺伝子多型をそれぞれ特異的に増幅し得るプライマー対あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブを含んでなるものである。

該分析用キットは、動脈硬化性疾患抵抗性遺伝子多型または感受性遺伝子多型を検出する分析用キットとして、好適に用いることができる。

【0240】

本発明の遺伝子多型分析用キットは、上記のようなプライマー対あるいは核酸プローブを含んでなるものであれば、本発明の目的を損なわない範囲で、他の核酸又は試薬等を適宜含んでいてもよい。

表1～9のいずれかに記載の負の遺伝子多型セット群又は正の遺伝子多型又はそのセット群から選択される少なくとも一の遺伝子多型又はそのセットを検出するためには、該遺伝子多型セットにかかる遺伝子多型から選択された少なくとも2個の遺伝子多型の遺伝子

多型検出用プライマーおよびプローブのいずれかを有することが必要である。

一つの遺伝子多型について遺伝子多型検出用プライマーを含み、他の遺伝子多型について遺伝子多型検出用プローブを含むようなものであっても、前記遺伝子多型を分析できる限り、本発明の遺伝子多型分析用キットに含まれる。

遺伝子多型の検出は上記遺伝子多型検出工程で記載したいずれの方法をも用いることができるが、PCRを用いるhybrigen法、TaqMan法、インベーター法や、遺伝子多型を有する遺伝子に特異的にハイブリダイズする核酸プローブを用いるASPP-PCR法などを好適に用いることができる。

したがって、遺伝子多型分析用キットには、これらの遺伝子多系を検出する工程に用いるプライマーおよびプローブの少なくともいずれかが含まれる必要がある。遺伝子多型を検出するためのPCR法においては、もっとも3'側に遺伝子多型の核酸を配置するのが一般的であるが、Allele Specific Primer (ASP) - PCR法のように、3'末端側から2番目に遺伝子多型を有するプライマーを配置する方法などのように、遺伝子多型をプライマーのどの領域に置くか、また、検出する遺伝子以外にどのような核酸配列を入れるかなどプライマーのデザインには、遺伝子多型を識別できる限りとくに制限はない。プローブのデザインにおいても同様に、遺伝子多型を識別できる限りその配列に制限なく、用いることができる。

なお、遺伝子多型分析用キットにて検出される遺伝子多型セットは、表1～表9に記載のものであればどれでもよいが、3つ以上の遺伝子多型を含むグループは、危険度検出の感度を高めるので好ましい。

【0241】

本発明の分析用キットにおいては、特に、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも0.2mm以上厚い場合を動脈硬化疾患例と定義し、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例がそれぞれ動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が30%以上及び一致しない割合が30%以下となる結果が得られるようなものである遺伝子多型分析用キットが、危険性の予測の精度が優れる点において、好ましい。

【0242】

より具体的には、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それぞれが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が両者をあわせて30%以上及び被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それぞれが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致しない割合が両者をあわせて30%以下となる結果が得られるものが好ましい。

【0243】

(動脈硬化性疾患危険度判定装置)

本発明に係る動脈硬化性疾患危険度判定装置は、コンピューターを利用した動脈硬化性疾患危険度判定装置であって、複数の遺伝子多型又はそのセットが、遺伝子多型又はそのセットと頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との正及び負の関連性に基づいて、それぞれ動脈硬化性疾患感受性及び動脈硬化性疾患抵抗性として一覧化された動脈硬化性疾患危険度データテーブルと、

入力された、被験試料の遺伝子多型又はそのセットと、前記動脈硬化性疾患危険度データテーブルにおける複数の遺伝子多型又はそのセットとを照合し、一致する遺伝子多型又はそのセットがある場合に、該遺伝子多型又はそのセットについて各々動脈硬化性疾患感受

性及び動脈硬化性疾患抵抗性の別を検出する1又は複数の検出手段、及び検出された動脈硬化感受性及び動脈硬化抵抗性の別に基づいて、被験試料の遺伝子多型の組合せについて動脈硬化性疾患感受性または動脈硬化性疾患抵抗性に対する偏度を計算する手段

を有することを特徴とするものである。

本発明の装置は、上記手段を有するものである限り、必要に応じて、他の手段を適宜追加した装置とすることができる。

【0244】

また、前記複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化性疾患感受性及び動脈硬化抵抗性との間に正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化性疾患感受性として頸動脈内中膜複合体肥厚度が正常範囲をこえる頻度のオッズ比を対応させたものとすることができる。また、前記複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化性疾患感受性及び動脈硬化抵抗性との間に正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化性疾患感受性として頸動脈内中膜複合体肥厚度の増加を対応させたものとすることができる。

ここで、前記頸動脈内中膜複合体肥厚度との間に正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットは、頸動脈内中膜複合体肥厚度が正常範囲をこえる頻度のオッズ比が一定以上である遺伝子多型又はそのセット、および、頸動脈内中膜複合体肥厚度の平均値に有意差がある遺伝子多型又はそのセット、の少なくともいずれかとすることができる。ここで、頸動脈内中膜複合体肥厚度の平均値に有意差がある遺伝子多型又はそのセットとは、特定のSNPを有するひと（の集団）の肥厚度が正常なひと（の集団）の肥厚度に対して、平均値で見たときに有意に大きい又は小さい場合を意味する。

【0245】

また、前記複数の遺伝子多型のセットと動脈硬化性疾患抵抗性及び動脈硬化感受性との間に負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化性疾患抵抗性として頸動脈内中膜複合体肥厚度が正常範囲以下の頻度のオッズ比を対応させたものとすることができる。また、前記複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化抵抗性及び動脈硬化感受性との間に負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化性疾患抵抗性として頸動脈内中膜複合体肥厚度の増加抑制を対応させたものとすることができる。

【0246】

また、本発明の動脈硬化性疾患危険度判定装置は、動脈硬化性疾患の危険因子となる環境因子の情報を入力することによりさらに正確な動脈硬化性疾患危険度判定を行うものとすることができる。

具体的には、上記動脈硬化性疾患危険度判定装置において、環境因子の有無または数値と、動脈硬化性疾患感受性及び動脈硬化性疾患抵抗性及び動脈硬化感受性との間に正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化性疾患抵抗性として頸動脈内中膜複合体肥厚度の増加抑制を対応させたものとすることができる。

入力された、被験対象の環境因子の有無または数値と、前記動脈硬化危険度データテーブルにおける環境因子の有無または数値とを照合し、該環境因子の有無または数値に対応する動脈硬化感受性及び動脈硬化抵抗性から、該動脈硬化危険度を検出する検出手段をさらに有するものとすることができる。

【0247】

また、本発明の動脈硬化性疾患危険度判定装置は、前記検出手段から検出された頸動脈危険度および複数の前記抽出手段から抽出された頸動脈危険度の加算値が、頸動脈内中膜複合体肥厚度の増分として表されている場合には、入力された、被験対象の頸動脈内中膜複合体肥厚度をそのまま使用して、それらの加算値に基づき動脈硬化性疾患危険度を判定することもできる。

具体的には、上記動脈硬化性疾患危険度判定装置において、頸動脈内中膜複合体肥厚

度と、動脈硬化性疾患感受性及び動脈硬化性疾患抵抗性とがそれぞれ対応して一覧化された動脈硬化危険度データテーブルと、

入力された、被験者の頸動脈内中膜複合体肥厚度と、前記動脈硬化危険度データテーブルにおける頸動脈内中膜複合体肥厚度とを照合し、頸動脈内中膜複合体肥厚度に対応する動脈硬化感受性及び動脈硬化抵抗性から、該動脈硬化危険度を検出する検出手段とを、さらに有するものとすることができる。

【0248】

また、本発明の動脈硬化性疾患危険度判定装置は、被験対象の頸動脈内中膜複合体肥厚度を測定して前記頸動脈内中膜複合体肥厚度を前記コンピューターに供給する血管膜圧測定手段をさらに含むことができる。該血管膜圧測定手段としては、コンピューターとは別の血管膜圧測定装置や、血管膜圧測定装置と解析用コンピューターを組合せた装置などが用いられる。該血管膜圧測定装置は、公知の血管膜圧測定装置から目的にあわせて適宜選択することができ、前記血管膜圧測定手段にコンピューターが含まれる場合には、前記血管膜圧測定手段のコンピューターと、データテーブルの記憶および危険度検出のための前記コンピューターが一体となってもよい。

具体的には、上記動脈硬化性疾患危険度判定装置において、被験者の頸動脈内中膜複合体肥厚度を測定して、前記頸動脈内中膜複合体肥厚度を前記コンピューターに供給する血管膜圧測定手段を含めることができる。

【0249】

また、本発明の装置は、頸動脈内中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内中膜複合体肥厚度平均よりも少なくとも0.2mm厚い場合を動脈硬化疾患例、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それぞれが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が30%以上及び一致しない割合が30%以下となる結果を得ることができるものが好ましい。

【0250】

より具体的には、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それぞれが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が両者をあわせて30%以上及び被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それぞれが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致しない割合が両者をあわせて30%以下となる結果を得ることができるものが好ましい。

【0251】

(動脈硬化性疾患危険度判定プログラム)

本発明の動脈硬化性疾患危険度判定プログラムは、複数の遺伝子多型又はそのセットが、遺伝子多型又はそのセットと頸動脈内中膜複合体肥厚度との正及び負の関連性に基づいて、それぞれ動脈硬化感受性及び動脈硬化抵抗性として一覧化された動脈硬化危険度データテーブルをコンピューターに記憶させ、

該コンピューターを、入力された、被験試料の遺伝子多型又はそのセットと、前記動脈硬化危険度データテーブルにおける複数の遺伝子多型又はそのセットとを照合し、一致する遺伝子多型又はそのセットがある場合に、該遺伝子多型又はそのセットについて各々動脈硬化感受性及び動脈硬化抵抗性の別を検出する検出手段として機能させることを特徴とする。該機能を有するものである限り、他の公知の機能を適宜追加したものであってもよい。また、本発明の目的を損なわない範囲で、該機能を適宜修正したものも本発明に含まれる。

【0252】

複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化感受性とが対応して一覧化された動脈硬化危険度データテーブルは、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化感受性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲をこえる頻度のオッズ比を対応させたものとすることができる。

また、複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化感受性とが対応して一覧化された動脈硬化危険度データテーブルは、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に有意な正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化感受性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加を対応させたものとすることができる。

ここで、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に有意な正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットは、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲をこえる頻度のオッズ比が一定以上である遺伝子多型又はそのセット、および、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の平均値に有意差がある遺伝子多型又はそのセットの、少なくともいずれかとすることができる。ここで、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の平均値に有意差がある遺伝子多型又はそのセットとは、特定の SNP を有するひと（の集団）の肥厚度が正常なひと（の集団）の肥厚度に対して、平均値で見たときに有意に大きい又は小さい場合を意味する。

【0253】

また、複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化抵抗性とが対応して一覧化された動脈硬化危険度データテーブルは、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化抵抗性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲以下の頻度のオッズ比を対応させたものとすることができる。

また、複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化抵抗性とが対応して一覧化された動脈硬化危険度データテーブルは、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化抵抗性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加抑制を対応させたものとすることができる。

【0254】

本発明のプログラムにより、高い精度で動脈硬化性疾患危険度を判定することが可能になる。

特に、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも 0.2 mm 以上厚い場合を動脈硬化疾患例と定義し、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例がそれぞれ動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が 30% 以上及び一致しない割合が 30% 以下であるものが、危険度判定の精度に優れる点で好ましい。

【0255】

より具体的には、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それぞれが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が両者をあわせて 30% 以上及び被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それぞれが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致しない割合が両者をあわせて 30% 以下であるものが好ましい。

【0256】

実施例

以下、本発明の実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に何ら限定されるものではない。

【0257】

<解析手順>

1. Case (疾患発症群), Control (疾患未発症群) の選択

動脈硬化性疾患例において、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度 (IMT) の肥厚が同年代の健常群に比べ、0.2 mm以上肥厚しているものを発症例、それ以外を未発症例とした。被験試料からの遺伝子多型の検出は以下のように行った。例としてACE遺伝子の挿入遺伝子多型の場合を用いて説明する。

【0258】

(1) ACE遺伝子断片増幅用プライマーの合成

パーキンエルマー社DNAシンセサイザー392型を用いて、ホスホアミダイト法にて、ヒトACE遺伝子の配列と相同な配列を有するプライマー1 (CTGGAGACCA CTCCCATCCT TTCT) およびヒトACE遺伝子の配列と相補的な配列を有する配列 (プライマー2: GATGTGGCCA TCACATTCGT CAGAT) を合成した。プライマー2は5'側にビオチンを連結している。合成はマニュアルに従い、各種オリゴヌクレオチドの脱保護はアンモニア水で55℃、一夜実施した。オリゴヌクレオチドの精製はパーキンエルマー社OPCカラムにて実施した。

【0259】

(2) リンカーアームを有するオリゴヌクレオチドの合成

パーキンエルマー社DNAシンセサイザー392型を用いて、ホスホアミダイト法にて、ヒトACE遺伝子の配列と相補的な配列を有する、5'末端にリンカーアームを有するオリゴヌクレオチド (Iプロブ: TTACAGGCGT GATACAGTCA C) およびヒトACE遺伝子の配列と相補的な配列を有する5'末端にリンカーアームを有するオリゴヌクレオチド (Dプロブ: GCCTATACAG TCACTTTTAT GTG) を合成した。

この際、特表昭60-500717号公報に開示された合成法により、デオキシウリジンから化学合成により調製した、5位にリンカーアームを有するウリジンを上記オリゴヌクレオチドに導入した。合成されたリンカーオリゴヌクレオチドはアンモニア水で50℃、一夜脱保護処理を施した後、パーキンエルマー社OPCカラムにて実施した。

【0260】

(3) プロブオリゴヌクレオチドのマイクロタイタープレートへの結合

上記(2)で合成したプロブオリゴヌクレオチドについて、そのリンカーアームを介して、マイクロタイタープレート内面へ結合した。オリゴヌクレオチドを50 mM 硼酸緩衝液 (pH 10)、100 mM MgCl₂ の溶液に0.05 pmol/μlになるように希釈し、マイクロタイタープレート (MicroFLUOR B; ダイナテック社) に各100 μlずつ分注し、15時間程度室温に放置することで、リンカーオリゴヌクレオチドをマイクロタイタープレート内面に結合させた。その後、0.1 pmol dNTP、0.5% PV P、5×SSCに置換して、非特異反応を抑えるためのブロッキングを室温で2時間程度行った。最後に1×SSCで洗浄して乾燥させた。

【0261】

(4) PCR法によるヒトACE遺伝子断片の増幅

ヒト白血球より抽出したDNA溶液をサンプルとして使用して、下記試薬を添加して、下記条件によりヒトACE遺伝子断片を増幅した。

<試薬>以下の試薬を含む25 μl溶液を調製した。

プライマー1 10 pmol

プライマー2 10 pmol

×10緩衝液 2.5 μl

2 mM dNTP 2.5 μl

Tth DNAポリメラーゼ 1 U

抽出DNA溶液 100 ng

<増幅条件>

94℃・2分

94℃・1分、65℃・2分、75℃・1.5分 (35サイクル)

【0262】

(5) マイクロタイタープレート中でのハイブリダイゼーション

(4) の増幅反応液を10倍に希釈し、0.3N NaOH中で増幅反応液中の増幅されたDNAを変性させ、各サンプルごとに増幅反応液20 μ lを200mMクエン酸-リン酸緩衝液(pH6.0)、2%SDS、750mM NaCl、0.1%NaN₃の溶液100 μ lに加えて、上記(3)の捕捉プローブが結合したマイクロタイタープレートに投入した。蒸発を防ぐため流動パラフィンを重ねし、55℃で30分間振盪させた。これによって、増幅されたヒトACE遺伝子断片が、固定化されたプローブによって特異的にマイクロタイタープレートに捕捉される。

次に、2 \times SSC(pH7.0)、1%SDSに置換し同様に蒸発を防ぐため、流動パラフィンを重ねし、55℃で20分間振盪させた。その後、アルカリフォスファターゼを標識したストレプトアビジン(DAKO製D0396)を50mMトリス-塩酸緩衝液(pH7.5)、1%BSAの溶液で2000倍に希釈した溶液100 μ lと置換し、37℃で15分間振盪させた。これによって、捕捉されたDNAのビオチンにアルカリ性ホスファターゼ標識したストレプトアビジンが特異的に結合した。250 μ lの50mMトリス-塩酸緩衝液(pH7.5)、0.025% Tween20溶液で3回洗浄後、アルカリ性ホスファターゼの発光基質であるジオキセタン化合物(商品名:Lumiphos480; Lumigen 社)50 μ lを注入し、37℃で15分間保温後に暗室中でホトンカウンター(浜松ホトニクス社)で発光量を測定した。

これらの工程はすべて、DNAプローブ自動測定システム(日本臨床検査自動化学会会誌第20巻、第728頁(1995年)を参照)により自動で行われ、所要時間は約2.5時間であった。

【0263】

(6) ヒトACE遺伝子挿入多型測定検討結果

上記(4)にて増幅し、(5)にて検出された結果からACE遺伝子多型を検討する。I signalはIプローブと反応した増幅核酸断片の検出シグナル、D signalはDプローブと反応した核酸断片の検出シグナルとし、各プローブで得られたシグナルの比の対数をとることにより塩基多型が同定できる。すなわち、シグナルの比の対数が0.0以上のものはI型(挿入)のホモ遺伝子型、-1.0以下はD型(欠失)のホモ遺伝子型、-1.0~0.0の間がI型とD型のヘテロ遺伝子型と同定できる。

【0264】

2. SNPの多重解析

2-1 genotype

各SNPのgenotypeを以下の1~4で表した。

たとえば、ACE遺伝子のようにI/Dで表される遺伝子多型は、

- 1: II (Iのホモ接合体)
- 2: II + I/D (Iアリアルを有するもの)
- 3: I/D + DD (Dアリアルを有するもの)
- 4: DD (Dのホモ接合体)

とした。

【0265】

2-2 検定

Odds比: SNPのgenotypeがCaseあるいはControlに偏る比率を意味する。

Odds比が2ならば、Caseでのgenotypeの存在頻度がControlの2倍であることを示す。

Kai値: SNPのgenotypeがCaseあるいはControlに偏る統計学的な優位性を意味する。Kai値が3.8以上ならば $P < 0.05$ となる。

Kai 5.024 $\rightarrow p < 0.025$

Kai 6.635 $\rightarrow p < 0.01$

Kai 10.827 $\rightarrow p < 0.001$

Kai値とOdds比の違いは、Odds比は存在頻度に依存しないが、Kai値は、存在頻度が高いとOdds比が低くても高くなる点にある。例えば、Caseに1

%、Controlに0.5%にみられるA多型と、Caseに2%、Controlに1%みられるB多型では同じOdds比でもKai値はB多型の方が高くなる。

【0266】

2-3 疾患感受性、疾患抵抗性多型の抽出

Odds比 >2.0 、Kai値 >3.8 以上を選択条件とし、各SNPの1-4の多型毎にOdds比、Kai値を計算し、SNPの各多型の疾患感受性(CaseのOdds比 >2.0)、疾患抵抗性(ControlのOdds比 >2.0)を抽出した。

【0267】

2-4 SNPの多重解析

99 SNPから任意に2 SNPを選択し、
2つのSNPの1-4の各多型のすべての組み合わせ毎にCase、ControlのOdds比、Kai値を求めた。
(2つのSNPで $4 \times 4 = 16$ 通り、 $99 \times 98 \times 16 / 2$ 通り)。
この特定のSNPの組合せをSSNP (Synergetic SNP) と称することにする。

【0268】

2-5 有意なSSNPの抽出

- (1) SSNPをKai値の高い順にならべる。
(たとえば10個のSSNPをソートする)
- (2) 各SSNPで説明可能なCase、Control群を抽出する。
1番目のSSNPで、症例番号5, 10, 15, 20, 28と5名説明可能とする。
2番目のSSNPで、症例番号5, 6, 30と3名説明可能とする。
5番目のSSNPで、症例番号5, 10, 15と3名説明可能とする。
1番目のSSNPを説明SSNPに採用し、2番目以下のSSNPでしか説明できない症例を計算する。
例えば、2番目のSSNPでは、症例番号6, 30が1番目のSSNPで説明不能であるため、説明SSNPとする。
5番目のSSNPでは、すべての症例が1番目のSSNPで説明可能となるため、採用されない。
このようにして、2-4で求めたSSNPから説明SSNPを抽出する。

【0269】

2-6 無効なSNP多型の棄却

2-5で求めた説明SSNP群(たとえば10個とする)に含まれるSNPの多型の頻度(%)を計算する。

- 1番目SSNP (ACE- II と MTHFRのTT)
- 2番目SSNP (ACE- II と eNOSのCアリアル)
- 3番目SSNP (ACE-Iアリアル と eNOSのCアリアル) とすると、
ACE- II 3.5%
ACE-Iアリアル 0.5%
となるとすると、ACE- II のみ採用し、ACE-Iアリアルは棄却する。
(II 多型か、Iアリアルどちらか、頻度の高い方がより重要と考える)

【0270】

2-7 SSNPの再評価

2-4で求めたSSNP群で、2-6で棄却されたSNPの多型を含むSSNPを抽出し、これらSSNPを棄却する。のこりのSSNP群で再度2-5、2-6を行い、最終的な説明SSNP、説明SNP多型を抽出する。

【0271】

2-8 説明SSNPによる、sensitivity, false positiveの計算

上述の如く、動脈硬化性疾患の感受性説明SSNP、抵抗性説明SSNPを抽出する。各症例が有する感受性説明SSNP、抵抗性説明SSNPの個数を計算し、その多寡により疾患発症、未発症を決定する。

Case (発症群), Control (非発症群) で、感受性説明SSNP、抵抗性説明SSNPで発症、未発症を推定し、Sensitivity率, false positive 率を計算する。

【0272】

Sensitivity率 (正答率) とは、頸動脈内中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内中膜複合体肥厚度平均よりも少なくとも 0.2 mm 厚い場合を動脈硬化疾患例、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それぞれが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合を意味する。

【0273】

false positive 率 (誤答率) とは、頸動脈内中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内中膜複合体肥厚度平均よりも少なくとも 0.2 mm 厚い場合を動脈硬化疾患例、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それぞれが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致しない割合を意味する。

【0274】

<解析結果>

解析結果を図1及び表31に示す。

【0275】

【表31】

	感受性+抵抗性		感受性		抵抗性	
	誤答率	正答率	誤答率	正答率	誤答率	正答率
Odds2	22.8	73.9	76.9	91.8	56.8	87.2
Odds3	15.5	63.4	33.3	70.9	25.9	66.7
Odds4	10.6	61.9	20.5	68.9	15.8	56.9
Odds5	6.6	52.4	9.7	54.9	10.1	51.8
Odds6	4.9	47.8	6.2	47.6	9.4	51.3
Odds7	3.5	42.4	3.1	40.3	5.5	48.7
Odds8	2.8	37.2	2.6	35.2	3.9	43.1
Odds9	2.5	36.4	2.6	35.2	3.4	40.5
Odds10	2.1	34	1.5	32	3	39

図1において、□は感受性説明SSNPのみ、◇は抵抗性説明SSNPのみ、●は感受性説明SSNP及び抵抗性説明SSNPの両者で、推定したSensitivity率 (正答率)、false positive 率 (誤答率) の計算値を示す。各プロットは、それぞれOdds比2～10で抽出した遺伝子多型のセットに基づく計算値を示す。

【0276】

図1及び表31に示されるように、感受性説明SSNP及び抵抗性説明SSNPを共に用いて得られた値は、誤答率が著しく低下し、感受性説明SSNP及び抵抗性説明SSNPを共に用いて動脈硬化性疾患の評価を行うことにより、精度の高い判定が行えることが明らかになった。

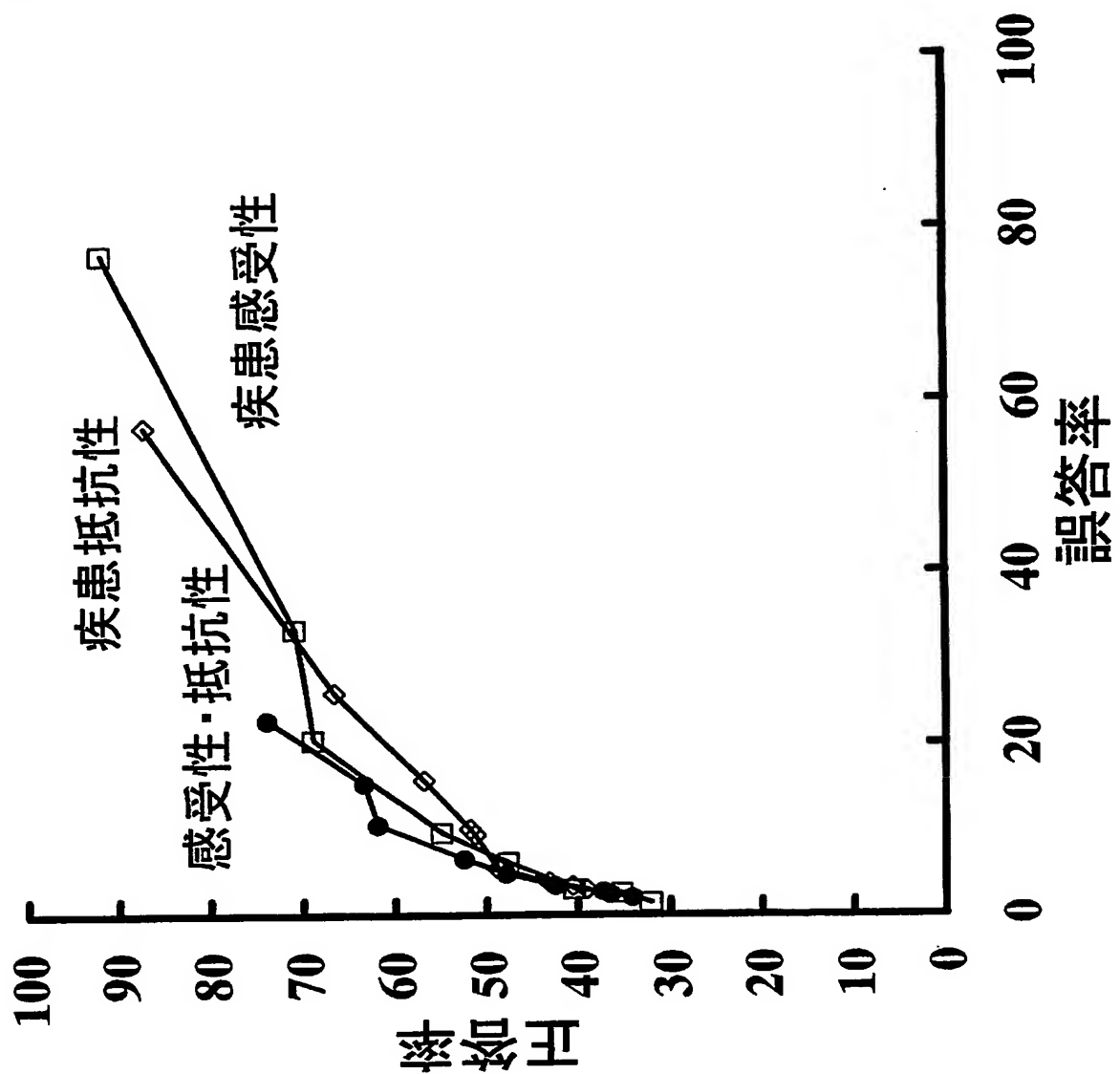
【図面の簡単な説明】

【0277】

【図1】 感受性説明SSNP、抵抗性説明SSNPを用いて、動脈硬化性疾患の発症例及び未発症例の判定を行った結果を示す図面である。図1において、□は感受性説明SSNPのみ、◇は抵抗性説明SSNPのみ、●は感受性説明SSNP及び抵抗性説明SSNPの両者で、推定したSensitivity率 (正答率)、false positive 率 (誤答率) の計算値を示す。各

プロットは、それぞれO d d s 比 2 ～ 1 0 で抽出した遺伝子多型の組合わせによる計算値を示す。

【書類名】 図面
【図 1】



【書類名】要約書**【要約】**

【課題】動脈硬化性疾患の発症しやすさや、進行しやすさ等を動脈硬化性疾患危険度として正確に判定でき、動脈硬化の予防および治療に利用できる動脈硬化性疾患危険度判定方法、該危険度の判定等に用いられる、遺伝子多型分析用キットおよび動脈硬化性疾患危険度判定装置等を提供すること。

【解決手段】負（抵抗性）の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有する、動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ、並びに、被験試料について検出された遺伝子多型を頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットと照合する工程を有する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【選択図】図 1

特願 2003-355716

出願人履歴情報

識別番号

[801000061]

1. 変更年月日

2001年 9月13日

[変更理由]

新規登録

住所

大阪府大阪市中央区本町橋2番5号 マイドームおおさか内

氏名

財団法人大阪産業振興機構